

ÉTUDE
SUR LES
CARBURES CANCÉRIGÈNES

Essais de synthèse du 1-2-5-6 du dibenzanthracène

THÈSE

pour obtenir le titre de Docteur de l'Université de Nancy,
(mention Pharmacie) 25 JAN 1936

PRÉSENTÉE PAR
M^{lle} GERMAINE BLANC

MEMBRES DU JURY :

MM. le Doyen PASTUREAU, *Président.*

PREVOST	} <i>Juges.</i>
DONZELOT	
JACQUEMAIN	

BESANÇON
IMPRIMERIE JACQUES ET DEMONTROND

1936

ÉTUDE
SUR LES
CARBURES CANCÉRIGÈNES

Essais de synthèse du 1-2-5-6 du dibenzanthracène

THÈSE

pour obtenir le titre de Docteur de l'Université de Nancy

(mention Pharmacie)

PRÉSENTÉE PAR

M^{lle} GERMAINE BLANC

MEMBRES DU JURY :

MM. le Doyen PASTUREAU, *Président.*

PREVOST	}	<i>Juges.</i>
DONZELOT		
JACQUEMAIN		

BESANÇON

IMPRIMERIE JACQUES ET DEMONTROND

1936

A Monsieur JACQUEMAIN

*Chargé de Cours à l'École
de Pharmacie de Besançon.*

Que tous ceux qui m'ont aidée dans ma tâche, par l'intérêt qu'ils m'ont porté, par leur influence ou leurs conseils, trouvent ici l'expression de ma reconnaissance :

Monsieur le doyen Pastureau, qui a bien voulu s'intéresser à mon travail et qui me fait l'honneur de présider ma thèse ;

Monsieur le professeur Prévost, qui a aimablement consenti à faire partie de mon jury ;

Monsieur le professeur Donzelot, lui aussi membre de mon jury et qui s'est personnellement occupé d'un spectre de rayons ultra-violets.

Monsieur le professeur Trillat, qui a enrichi mon travail d'un spectre de rayons X ;

Mes maîtres de la faculté de Nancy et de l'école de Besançon.

A Monsieur Jacquemain, qui m'a accueillie dans son laboratoire, je dois une gratitude particulière. Grâce au choix du sujet qu'il m'a proposé, à l'intérêt continu qu'il m'a témoigné et à ses conseils sûrs, j'ai pu présenter ce travail.

Enfin j'ai trouvé au laboratoire une collaboration constante en la personne de Monsieur Sabline, ingénieur chimiste, qui, intéressé au sujet des carbures cancérigènes, a grandement facilité mes recherches. Je lui adresse mes sincères remerciements.

INTRODUCTION

Les hydrocarbures cancérigènes sont des composés polycycliques, aromatiques, de poids moléculaire élevé, à très haut point d'ébullition. Ils produisent le cancer expérimental, sans toutefois provoquer d'action irritante.

Ils ont été obtenus purs, soit par extraction des goudrons de houille, soit par synthèse. Ils ont été expérimentés sur les rats et les souris : introduits par injection intra-musculaire ou appliqués sur la peau.

Ils permettent l'étude de l'évolution des tumeurs et peuvent apporter des hypothèses nouvelles aux théories de la carcinogénèse.

Historique

Pour la première fois, en 1915, les biologistes japonais Yamagiwa et Itchikawa réussirent à produire le cancer expérimental, sur les oreilles de lapin, par les produits de distillation de la houille.

Ces expériences furent répétées et appliquées à la souris.

La première recherche établie sur une base chimique fut celle de Bloch et Dreifuss. Ils conclurent que la substance cancérigène devait être un composé à point d'ébullition élevé, neutre, non nitré, et formant un picrate stable (1).

En 1924, Kennaway entreprit des recherches sérieuses à Londres au Cancer Hospital. Il produisit des goudrons fortement cancérigènes par pyrogénéation de l'isoprène (2), puis de l'acétylène (3), dans un courant d'hydrogène : ce qui prouva que l'agent cancérigène pouvait être un carbure pur et vraisemblablement un carbure polycyclique fourni par pyrogénéation.

Puis une série de recherches systématiques en vue d'identifier l'agent cancérigène resta sans résultat. Un grand nombre de constituants connus du goudron de houille et d'autres goudrons à point d'ébullition élevé se révè-

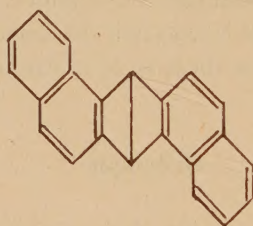
lèrent inactifs, bien que certains d'entre eux eussent produit une forte irritation locale.

Mayneord, en 1927, eut l'idée d'appliquer l'étude du spectre de fluorescence à ce problème.

En 1930, Hieger (4) donna une orientation nouvelle aux recherches par ses observations sur un spectre de fluorescence spécifique à trois bandes à 4.000 - 4.180 - 4.400 Å, spectre commun aux goudrons et huiles minérales, produisant le cancer cutané. Ce spectre était voisin de celui fourni par le carbure 1-2 benzanthracène.

Les recherches s'orientèrent alors vers les hydrocarbures polycycliques aromatiques et principalement ceux possédant le squelette benzanthracénique.

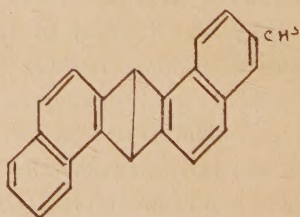
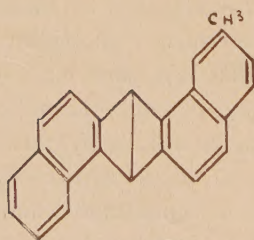
En 1930, Kennaway, Cook et leurs collaborateurs découvrirent le premier carbure cancérigène synthétique pur : le 1-2-5-6 dibenzanthracène :



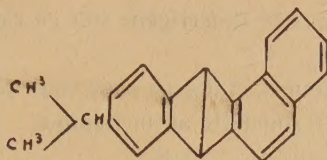
Des expériences furent faites avec ses dérivés de substitution, qui se révélèrent soit inactifs, soit moins actifs. Parmi ces derniers citons :

Le 2' méthyl 1-2-5-6 dibenzanthracène ;

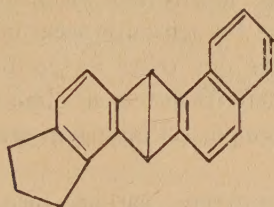
Le 3' méthyl 1-2-5-6 dibenzanthracène.



Les recherches se poursuivirent sur les dérivés du 1-2-benzanthracène :
Le 6-isopropyl-1-2-benzanthracène :

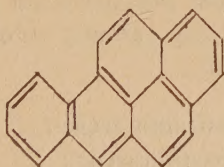


Le 5,6-cyclopenteno-1,2-benzanthracène très actif :



furent découverts.

Enfin, en 1933, Cook, Hewett et Hieger (5) essayèrent d'isoler la substance fluorescente du goudron de houille cancérigène. Ils isolèrent un nouveau carbure, le 1-2-benzopyrène, dont ils réalisèrent ensuite la synthèse.



C'est le plus fortement cancérigène de ceux connus jusqu'ici. Le goudron de houille doit une partie ou la totalité de ses propriétés cancérigènes à la présence du 1-2-benzopyrène.

Activité cancérigène et structure moléculaire

Il semble que la propriété cancérigène soit en rapport avec un certain arrangement moléculaire.

Les composés mentionnés ci-dessus sont tous des hydrocarbures aromatiques, polycycliques, à squelette anthracénique :

Le 1-2-5-6 dibenzanthracène ;

Le 6 isopropyl 1-2 benzanthracène ;

Le 5-6 cyclopenteno 1-2 benzanthracène,

tous trois carbures à forte activité cancérigène, sont formés d'une molécule de 1-2 benzanthracène avec substitution en position 5-6. Les recherches entreprises sur les dérivés du 1-2 benzanthracène inactif ont montré que des substitutions variées, autres que celles en position 5-6, fournissent des carbures inactifs ou d'une activité fortement diminuée. Le 6-7 cyclopenteno 1-2 benzanthracène, par exemple, est beaucoup moins actif que son isomère en 5-6.

Pourtant, le 1-2 benzopyrène, carbure fortement cancérigène, bien que possédant le squelette du 1-2 benzanthracène, ne présente pas de substitution en position 5-6. Mais il possède comme tous les autres carbures cancérigènes, la structure phénanthrénique.

Tous ces carbures sont composés de 4 ou 5 noyaux. Les expériences ont montré qu'une augmentation ou une diminution du nombre des cycles annihilait les propriétés cancérigènes.

De même les substitutions pratiquées sur ces carbures annulent ou amoindrissent leur activité. Les carbures substitués qui conservent des propriétés cancérigènes, comme :

Le 9 métoxy 1-2-5-6 dibenzanthracène ;

Le 9 amino 1-2-5-6 dibenzanthracène ;

Le 2' méthyl 1-2-5-6 dibenzanthracène ;

Le 3' méthyl 1-2-5-6 dibenzanthracène,

ont une activité faible par rapport au 1-2-5-6 dibenzanthracène.

Plan

Nous étudierons le premier carbure trouvé : le 1-2-5-6 dibenzanthracène, dans ses synthèses, ses propriétés physiques et chimiques et son expérimentation physiologique sur les souris, rats, poules, lapins.

Puis nous envisagerons les autres carbures en les comparant au 1-2-5-6 dibenzanthracène au point de vue de leur activité. Ce sont :

Le 2' méthyl 1-2-5-6 dibenzanthracène ;

Le 3' méthyl 1-2-5-6 dibenzanthracène ;

Le 6 isopropyl 1-2 benzanthracène ;

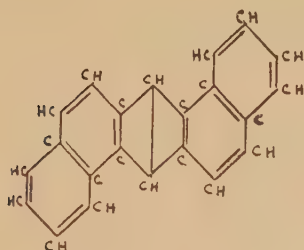
Le 5-6 cyclopenteno 1-2 benzanthracène ;

Le 1-2 benzopyrène.

Enfin nous résumerons les expériences chimiques que nous avons entreprises dans le but d'effectuer la synthèse d'un de ces carbures : le 1-2-5-6 dibenzanthracène, et nous donnerons son spectre de rayons X.

PREMIÈRE PARTIE

LE 1-2-5-6 DIBENZANTHRACÈNE



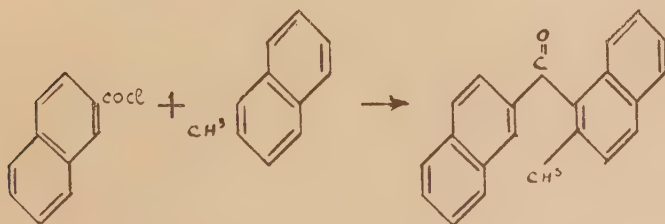
Le 1-2-5-6 dibenzanthracène est un hydrocarbure formé de 5 noyaux benzéniques accolés, deux des noyaux étant en position 1-2 et 5-6 par rapport au squelette anthracénique.

Il a été découvert en 1930 et reconnu cancérigène à la suite d'une série de recherches systématiques entreprises à Londres à partir de 1924 par Kennaway, du Cancer Hospital, et poursuivies depuis 1930 par Cook à l'institut de recherches de cet hôpital (6).

I. — Synthèses du 1-2-5-6 dibenzanthracène

1)

Cook en fit la synthèse par pyrogénéation de la 2 méthyl-1-2' dinaphthylcétone, obtenue par condensation du β méthyl-naphtalène avec le β chlo-





rure d'acide naphthoïque, la pyrogénéation entraînant une cyclisation de la molécule après élimination d'une molécule d'eau.

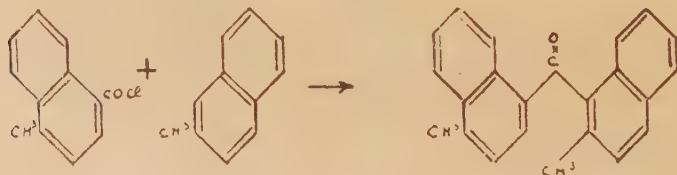
Les opérations ont été réalisées dans les conditions générales suivantes (7) :

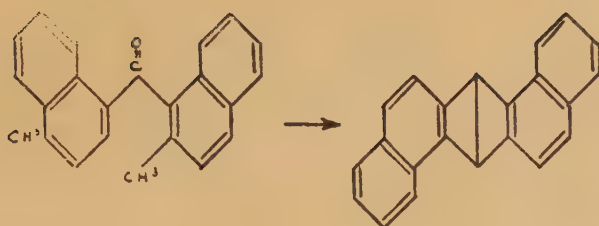
« Une solution ou une suspension de l'hydrocarbure (une partie) et du chlorure d'acide (une partie) dans le sulfure de carbone (trois parties) est refroidie dans la glace et traitée lentement, en agitant, par du chlorure d'aluminium anhydre en poudre très fine (une partie). On maintient le tout dans la glace pendant 3 heures à 6 heures en agitant de temps en temps. Le produit est ensuite décomposé par la glace et l'acide chlorhydrique. Le solvant et l'excès d'hydrocarbure sont entraînés à la vapeur. Le résidu est de nouveau soumis à l'entraînement à la vapeur en présence de soude. La cétone qui reste dans le nouveau résidu est purifiée par cristallisation.

« La cétone est chauffée dans une petite cornue de pyrex dans un bain métallique à 440° - 450° , jusqu'à ce qu'il ne s'échappe plus d'eau (environ 3/4 d'heure à 1 h. 1/2). Le résidu est distillé rapidement à feu libre. Le distillat cristallin est purifié par cristallisation. »

2)

Le 1-2-5-6 dibenzanthracène étant un composé très stable a encore été obtenu par Cook par pyrogénéation de la 2-4' diméthyl-1-1' dinaphtyl-cétone (8), cétone obtenue par la condensation du 2 méthyl-naphtalène et du 4 méthyl-1 chlorure de naphthoyle.





La condensation est opérée dans les mêmes conditions que la précédente. Une solution de la cétone dans l'acide acétique laisse déposer des cristaux après plusieurs jours. Ces cristaux sont recristallisés dans l'acide acétique, l'alcool méthylique, le cyclohexane et forment des aiguilles presque incolores de point de fusion $F = 120^{\circ}$ - 121° . Le rendement est faible.

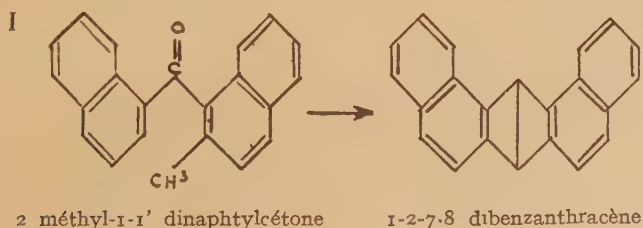
Le distillat brut du produit de pyrogénéation de la 2-4' diméthyl-1-1' dinaphtylcétone est cristallisé deux fois dans le xylène, une fois dans le benzène et les cristaux jaunes formés sont du 1-2-5-6 dibenzanthracène, le groupement méthyl en position 4' étant éliminé de la cétone.

3)

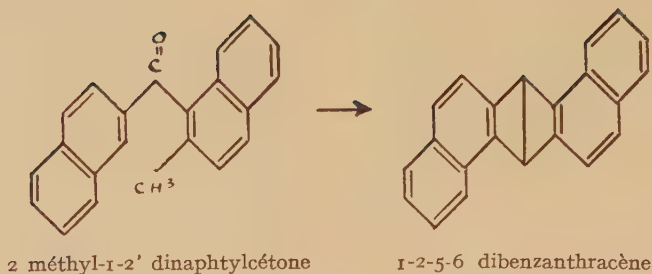
On peut se demander pourquoi cette 2-4' diméthyl-1-1' dinaphtylcétone conduit, après pyrogénéation et élimination d'un groupement méthyl, au 1-2-5-6 dibenzanthracène et non au 1-2-7-8 dibenzanthracène.

Cook a démontré l'inexistence du carbure 1-2-7-8 dibenzanthracène (9):

« Par pyrogénéation de la 2 méthyl-1-1' dinaphtylcétone et de la 2 méthyl-1-2' dinaphtylcétone, Clar (10), puis Fieser et Dietz (11) ont obtenu des composés qu'ils croyaient être respectivement le 1-2-7-8 dibenzanthracène et le 1-2-5-6 dibenzanthracène.



II



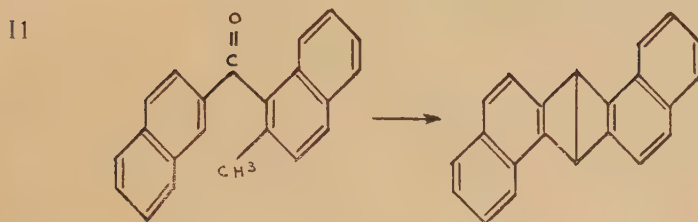
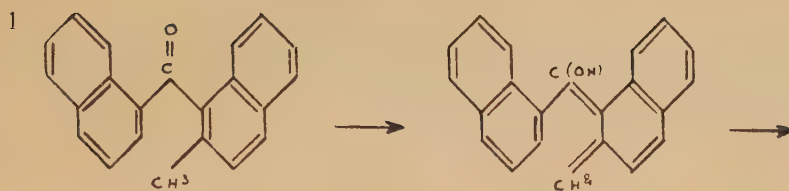
« Ces deux produits, seuls ou mélangés, avaient pratiquement le même point de fusion, ainsi que leurs picrates et leurs quinones. On ne pouvait pas les distinguer par leurs propriétés physiques (solubilité, spectre d'absorption). Seule leur couleur différait. Mais tandis que Clar observait que l'hydrocarbure dérivant du composé I était plus fortement coloré que celui dérivant du composé II, Fieser et Dietz constataient le contraire. Il a été trouvé depuis, que la coloration était due à une impureté qu'on pouvait séparer par traitement à l'acide sulfurique. Pourtant ces auteurs, malgré la grande ressemblance des deux produits, ne semblent pas avoir envisagé leur identité.

« Cependant tout conclut à l'identité des deux carbures. Les dérivés suivants du 1-2-7-8 dibenzanthracène supposé furent trouvés, aussi bien dans leurs propriétés que dans leurs réactions, semblables aux dérivés correspondants du 1-2-5-6 dibenzanthracène :

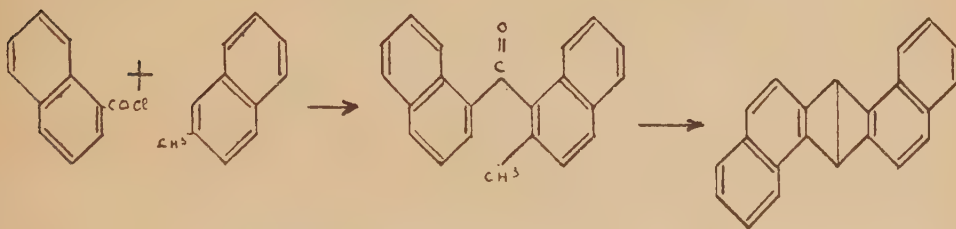
Dérivés 3' méthyl ;
 2' méthyl ;
 9-10 diméthyl ;
 9-10 di-n-butyl ;
 octahydro. »

De plus Hieger a montré que les deux substances ont le même spectre de fluorescence (12). Toutes deux produisent le cancer chez la souris (13).

D'après Cook (14), la transformation de la cétone I : 2 méthyl-1-1' dinaphtylcétone en hydrocarbure se fait probablement par l'intermédiaire de la cétone II : 2 méthyl-1-2' dinaphtylcétone, à la suite d'un phénomène de tautomérisation dépendant de la présence du groupement ortho-méthyl (puisque l'αα' dinaphtylcétone et l'ββ' dinaphtylcétone ne peuvent pas être isomérisées par la pyrogénéation).



De là provient un nouveau mode de synthèse du 1-2-5-6 dibenzanthracène par pyrogénéation de la 2 méthyl 1-1' dinaphtylcétone obtenue par condensation du β méthyl-naphtalène et de l' α chlorure de naphthoyle.



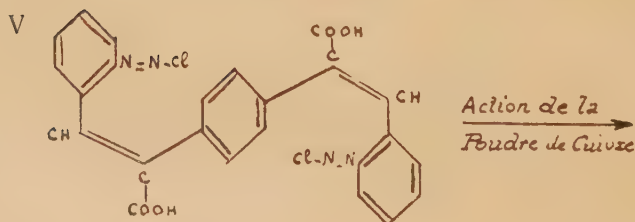
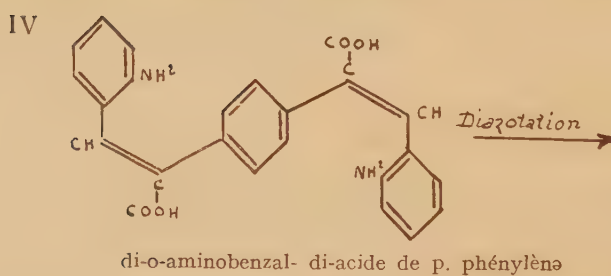
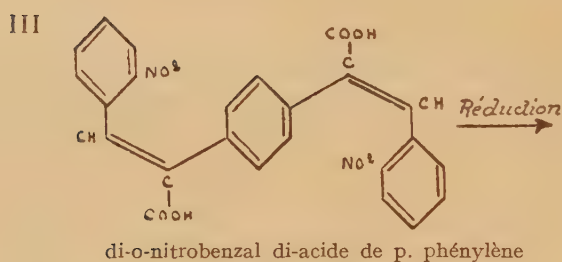
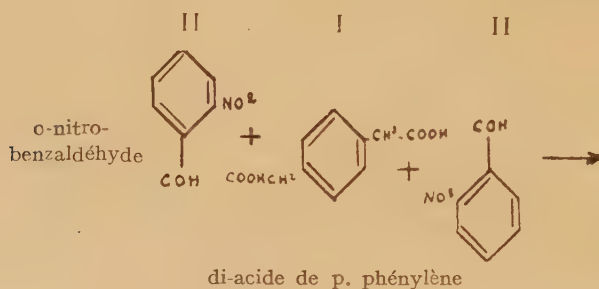
Le carbure obtenu est identique au 1-2-5-6 dibenzanthracène de Weitzentock et Klinger, qui en firent la synthèse par une méthode qui justifie cette constitution.

4)

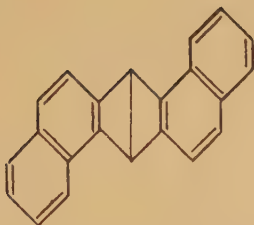
Synthèse de Weitzenbock et Klinger (15).

Ces auteurs ont condensé une molécule de di-acide de p. phénylène (I) avec deux molécules de o-nitro-benzaldéhyde (II). Il se forme le di-o-nitro-benzal di-acide de p. phénylène (III) qui, par réduction, se transforme en dérivé aminé (IV). Les groupements aminés sont transformés par diazota-

tion (V). Les groupements diazo sont éliminés par action de la poudre de cuivre. Il y a formation de deux liaisons, élimination de deux groupements CO^2 et obtention du 1-2-5-6 dibenzanthracène (VI) de point de fusion $F = 262^\circ$.



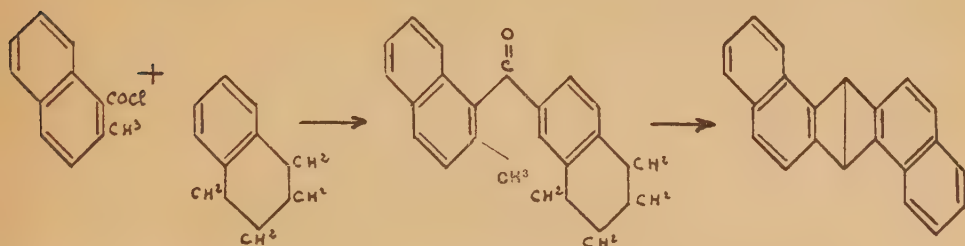
VI



1-2-5-6 dibenzanthracène

5)

Cook a encore obtenu le 1-2-5-6 dibenzanthracène, alors qu'il essayait de préparer un dérivé tétrahydrogéné du 1-2-5-6 dibenzanthracène (16). Il a condensé la tetraline avec le 2 méthyl-1- chlorure de naphtoyle. La cétone obtenue : la 2 méthyl 5'-6'-7'-8' tetrahydro 1-2' dinaphtylcétone a été pyrolysée. La haute température nécessaire à la cyclisation a produit une déshydrogénation telle que le seul carbure qui ait pu être isolé pur a été le 1-2-5-6 dibenzanthracène.



II. — Propriétés du 1-2-5-6 dibenzanthracène

Propriétés physiques.

Ce carbure est un composé cristallisé en forme de paillettes, qui fond à 260°, de couleur jaune, couleur qui n'est pas changée par les cristallisations.

Il est facilement soluble dans le xylène, le benzène, la tétraline, la paraffine liquide et les corps gras : saindoux, acide oléique. Il est difficilement soluble dans l'acide acétique. Ses solutions sont fluorescentes.

Il possède un spectre de fluorescence caractéristique à trois bandes,

spectre d'ailleurs commun à différents produits cancérigènes naturels ou artificiels et au carbure 1-2- benzanthracène.

Purification (17).

Ce carbure, bien qu'ayant des propriétés physiques constantes, n'est pas pur ; un hydrocarbure de cette structure devrait être incolore ; on a montré que la coloration était due à une impureté colorée qui n'altère d'ailleurs pas les propriétés cancérigènes du composé.

1) On élimine l'impureté par agitation de la solution toluénique froide de 1-2-5-6 dibenzanthracène brut avec de l'acide sulfurique concentré. Cette opération est répétée sept fois. La solution toluénique est ensuite lavée pour être débarrassée de l'acide, séchée et concentrée.

Le 1-2-5-6 dibenzanthracène pur forme alors des plaques incolores de point de fusion $F = 261^{\circ}\text{--}261^{\circ}5$ inchangé par de nouvelles cristallisations dans le benzène.

L'impureté est probablement un dérivé du 2-3 benzanthracène : le 2'-3' naphta-2-3 phénanthrène.



C'est un hydrocarbure orange qui souille et colore certains hydrocarbures des goudrons de houille à poids moléculaire élevé comme l'anthracène, le chrysène. Ce 2'-3' naphta-2-3 phénanthrène peut être formé par un certain arrangement moléculaire au cours de la formation du 1-2-5-6 dibenzanthracène.

La décoloration par l'acide sulfurique s'explique parce que le naphta-phénanthrène est chimiquement beaucoup plus actif que le 1-2-5-6 dibenzanthracène et est attaqué de préférence par l'acide sulfurique.

2) Une deuxième méthode de purification plus commode a été suggérée par ces différences d'activité chimique : quand une solution de 1-2-5-6 dibenzanthracène brut dans le xylène est maintenue à l'ébullition pendant une heure avec l'anhydride mallique, l'impureté jaune est complètement

transformée en un composé d'addition soluble dans les alcalis, tandis que le 1-2-5-6 dibenzanthracène est à peine attaqué et peut être récupéré à l'état pur et incolore de la solution de xylène.

Propriétés chimiques (18).

Le 1-2-5-6 dibenzanthracène est un composé stable. Il jouit d'une propriété d'addition du noyau médian semblable à celle de l'anthracène, mais moins violente. Le 1-2-5-6 dibenzanthracène réagit plus difficilement. Il semble que la structure angulaire de la molécule tende à stabiliser la forme aromatique du noyau central.

Le 1-2-5-6 dibenzanthracène réagit plus mollement avec le brome pour former un composé d'addition instable.

Le 1-2-5-6 dibenzanthracène est transformé par un mélange d'acide nitrique et d'acide acétique en 9 nitro-1-2-5-6 dibenzanthracène qui se présente en aiguilles jaune orange. Il ne se forme pas de composé d'addition, bien que l'anthracène en donne un dans les mêmes conditions.

L'anthracène se condense complètement en dix minutes avec l'anhydride mallique. Le 1-2-5-6 dibenzanthracène réagit avec l'anhydride mallique, mais avec plus de difficulté. Après une ébullition de 5 heures, une partie seulement du carbure est condensée.

Le 1-2-5-6 dibenzanthracène est réduit par le sodium en un produit de point de fusion $F = 167^{\circ}$ - 170° qui est un octahydro composé, bien que d'après des données théoriques, un décahydro composé soit plus probable.

La solution de 1-2-5-6 dibenzanthracène dans le benzène donne très facilement, par chauffage avec l'acide picrique, le picrate correspondant qui par refroidissement cristallise en aiguilles oranges de point de fusion $F = 214^{\circ}$. Une molécule de dibenzanthracène se combine avec deux molécules d'acide picrique.

Par action du bichromate de potassium, le 1-2-5-6 dibenzanthracène se transforme en dibenzanthraquinone qui se présente en aiguilles oranges de point de fusion constant : $F = 248^{\circ}$ - 249° .

Le 1-2-5-6 dibenzanthracène a été le premier hydrocarbure pur, de formule bien déterminée, capable de produire le cancer expérimental. Il est à remarquer qu'il ne produit pas d'action irritante au cours de l'expérimentation.

III. — Expérimentations physiologiques du 1-2-5-6 dibenzanthracène

L'intérêt du 1-2-5-6 dibenzanthracène réside dans sa faculté de produire la cancérisation des tissus. Il permet l'étude du développement progressif et de l'évolution des tumeurs. Il introduit une hypothèse de plus dans la discussion du problème de la carcinogenèse expérimentale et de la nature des tumeurs malignes.

Les recherches des trente dernières années ont prouvé que les cellules des vertébrés supérieurs dans des conditions appropriées étaient capables d'une prolifération illimitée. Le fait essentiel est le caractère incontrôlé et autonome de la prolifération cellulaire. Les tumeurs malignes se manifestent par des infiltrations progressives, la désorganisation et la destruction des tissus normaux qu'elles rencontrent, soit par une pression, soit par l'occlusion ou la rupture des vaisseaux qui apportent le sang. L'étirement et le déchirement des vaisseaux sanguins et lymphatiques permettent l'entrée d'agréats plus ou moins gros de cellules parenchymateuses dans les vaisseaux qui peuvent ainsi former de nouveaux centres de tumeurs ou de métastases (19).

Mais le fait important ici est de prouver la production du cancer par des expérimentations précises du 1-2-5-6 dibenzanthracène. Nous laisserons aux physiologistes le soin d'interpréter ces résultats et de les appliquer aux théories de la carcinogenèse.

Nous étudierons successivement les expérimentations faites sur les souris avec le carbure dissous dans différents solvants à des concentrations variées, les greffes, les essais sur les volailles et sur les lapins.

1) Expérimentations faites par Burrows, Hieger et Kennaway et rapportées par Burrows (20) :

« On fait des injections intrapéritonéales de solution grasse de 1-2-5-6 dibenzanthracène. La substance est dissoute à une concentration de 0,4 % dans l'huile d'olive par chauffage ne dépassant pas 100°. On émulsionne ensuite par trois volumes d'une solution à 5 % de gomme d'acacia dans l'eau, solution amenée à un Ph : 8,2 pour aider l'émulsion. La concentration du carbure dans l'émulsion est ainsi ramenée à 0,1 %.

« Des injections intrapéritonéales de cette émulsion ont été faites une

fois par semaine dans l'hypogastre droit des rats et des souris. Au début, les rats recevaient 0,5 cc. et les souris 0,05 cc, ces doses ont été rapidement élevées respectivement à 1 cc et 0,1 cc.

« Le but primitif de cette expérience était de produire une tumeur sur une partie du corps de l'animal, éloignée du lieu de l'injection de dibenzanthracène. On pensait que si la substance pénétrait dans la circulation sanguine, elle pouvait se localiser et se concentrer dans un foyer d'inflammation artificiel et ainsi provoquer de nouvelles tumeurs dans le tissu enflammé. On a injecté diverses substances dans la nuque de ces rats et souris, mais en aucun cas une tumeur n'est apparue dans le foyer d'inflammation : les animaux succombaient aux tumeurs péritonéales. »

Sur dix rats traités de cette façon, huit rats ont présenté des tumeurs péritonéales très définies au début des expériences. Le neuvième rat a été tué dans la 26^e semaine, il avait un gros foie, des ascites et des épaissements des tissus péritonéaux, ce qui a fait penser que la tumeur aurait pu se former plus tard si l'animal avait vécu assez longtemps. Le dixième rat a été mangé par ses semblables.

Les examens post-mortem ont précisé la nature du mal et son évolution. Les observateurs ont remarqué :

a) Chez deux rats, l'extension à travers le diaphragme d'un néoplasme dans la cavité pleurale ;

b) Un grand nombre de tumeurs péritonéales sur lesquelles ils ont fait l'étude du néoplasme malin à tous ses degrés :

« Le premier stade visible est une tache opaque en un point quelconque du péritoine. Cette opacité est due à un épaissement de la membrane, soit par une prolifération de ses propres cellules, soit par la formation de nouvelles cellules sur sa surface. L'épaississement continue et on peut bientôt voir des nodules qui donnent au péritoine une apparence verruqueuse. L'examen microscopique montre que beaucoup de ces nodules sont accompagnés d'une infiltration maligne des muscles volontaires sous-jacents. Le type général des tumeurs est celle formée de cellules en fuseaux, mais on voit fréquemment des cellules géantes et quelquefois on rencontre un polymorphisme prononcé. »

Les mêmes expériences ont été recommencées, mais on a employé le saindoux comme solvant au lieu d'huile d'olive émulsionnée. Les résultats se sont montrés positifs comme les précédents.

Dans une autre série d'expériences, les rats ont reçu une injection sous-cutanée de 1-2-5-6 dibenzanthracène dans le saindoux. Six tumeurs à cellules en fuseaux ont été remarquées dans une série de dix rats.

En résumé, au « Research Institute du Cancer Hospital de Londres », des tumeurs ont été obtenues toutes les fois qu'on a injecté aux rats ou aux souris une solution de 1-2-5-6 dibenzanthracène dans un corps gras (saindoux ou huile d'olive émulsionnée), que l'injection soit sous-cutanée ou intrapéritonéale.

On pouvait penser que le véhicule graisseux avait une influence sur l'apparition des tumeurs. Des expériences ont été faites en injectant dans diverses conditions du saindoux, de l'huile d'olive, de l'huile de sperme, de l'huile de foie de morue. Aucune tumeur n'a été obtenue.

2) *Essai de production expérimentale du cancer par application de 1-2-5-6 dibenzanthracène sur la région interscapulaire de la souris.*

Les expériences ont été menées et rapportées par Cook, Hieger, Kennaway et Mayneord (21).

Les auteurs ont hésité sur le choix du solvant. Dans la majorité des cas, ils ont utilisé le benzène. Mais d'autres ont été employés : le xylène, la tétraline, le 1-6 diméthyl-naphtalène, la paraffine liquide, l'acide oléique, le saindoux. Le meilleur solvant serait la graisse de peau de souris, si elle pouvait être obtenue en quantité suffisante. Pourtant, en se servant d'une façon constante d'un solvant simple comme le benzène qui n'a pas d'action irritante sur la peau, s'il y a une influence du solvant, il y a au moins une uniformité dans cette influence.

Le 1-2-5-6 dibenzanthracène, employé à une concentration de 0,3 %, a été appliqué à 19 séries de souris comprenant 273 animaux : 107 tumeurs ont été obtenues. Les 233 souris traitées par les solutions de ce composé dans le benzène ont donné 77 épithéliomes et 21 papillomes. Les autres solvants employés (1-6 diméthyl-naphtalène additionné de paraffine liquide, saindoux, isocholestérol) ont donné environ le même pourcentage.

D'autres séries de souris ont été badigeonnées avec le 1-2-5-6 dibenzanthracène dans cinq solvants différents (acide oléique, mélange d'acide oléique et de benzène, safrol, isosafrol, graisse de souris). Ces solutions n'ont pas donné de différences notables quant au pourcentage des tumeurs. Des tu-

meurs ont donc été produites sur la peau de la souris par le 1-2-5-6 dibenzanthracène dans neuf solvants différents.

D'autres essais ont été réalisés avec le carbure débarrassé de son impurété jaune après traitement par l'acide sulfurique concentré. L'expérience a porté sur six séries de souris et on a constaté 30 épithéliomes et 12 papillomes sur 93 animaux. Cette proportion est à peu près la même que celle fournie par les préparations moins pures.

Les dates d'apparition varient approximativement entre le 120^e et le 350^e jour. Les deux tiers des tumeurs environ apparaissent les 7^e, 8^e et 9^e mois. La première a apparue le 64^e jour et la dernière, le 442^e jour. L'inégalité du pourcentage des tumeurs tient au nombre variable de morts dans les premiers mois où on ne peut espérer aucun cancer.

Les expérimentateurs ont essayé de faire les applications de carbure en solution plus diluée (0,03 %). Les signes du mal ont apparue entre le 279^e et le 384^e jour. La dilution a eu pour effet de retarder l'apparition des tumeurs plutôt que d'en diminuer le taux.

Une solution à 0,003 % a été expérimentée sur une série de 20 souris. Le 659^e jour, on a trouvé que la seule souris survivante portait un papillome qui progressait rapidement et développait à l'intérieur un épithéliome qui envahissait le muscle d'une façon considérable quand l'animal fut tué, le 702^e jour.

Les tumeurs produites présentent tous les caractères microscopiques du cancer de la peau chez la souris. Celles qui envahissent les muscles volontaires ont été classées comme épithéliomes et toutes les autres comme papillomes. On a trouvé des métastases des glandes lymphatiques chez une souris badigeonnée.

Voici la suite des réactions observées sur les souris badigeonnées deux fois par semaine (22) :

« Au bout de deux à trois semaines, le poil s'hypertrophie, devient plus épais et plus long sur la région badigeonnée. Puis le poil hypertrophié tombe et n'est pas remplacé. La peau reste nue. A ce moment, si la peau est examinée au microscope, on voit l'épithélium supérieur épaissi, les tissus de la couche épithéliale inférieure montrent un amas variable de cellules en

croissance, l'infiltration de lymphocytes, de cellules glandulaires et de quelques leucocytes polymorphes. Après douze ou seize semaines, des épaissements localisés de l'épithélium apparaissent comme de petites proéminences verruqueuses sur la surface interne, lisse de la peau ; une ou plusieurs de ces verrues grossissent et apparaissent à la surface. Microscopiquement, elles ont la structure de papillomes bénins et si le badigeonnage est interrompu, elles peuvent disparaître. Si le badigeonnage continue, les tumeurs manifestent tous les caractères du cancer à l'œil nu et au microscope. La mort de la souris suit dans les six à huit semaines et après la mort on peut trouver des métastases dans les ganglions lymphatiques les plus proches et dans les poumons. Comme la plupart des verrues bénignes passent au stade de la période maligne, au bout de douze à quinze mois toutes les souris ont développé des cancers. »

3) *Expériences de Maisin et Liégeois sur les souris (23).*

Ces expériences confirment le pouvoir cancérogène du 1-2-5-6 dibenzanthracène en solution benzénique :

« 50 souris reçoivent chacune 50 applications d'une solution de 1-2-5-6 dibenzanthracène à saturation dans le benzène pur, à raison de trois applications par semaine dans la région interscapulaire et d'une goutte par application.

« 50 souris contrôle sont badigeonnées au moyen d'un goudron de houille cancérogène.

« Ces expériences ont permis de confirmer la réalité du pouvoir cancérogène de la solution de 1-2-5-6 dibenzanthracène à saturation dans le benzène, pour la souris blanche.

« Le taux des cancers est moins élevé et le temps de latence paraît être plus long dans le cas du dibenzanthracène que dans celui des goudrons de houille les plus actifs. »

4) *Burrows, Hieger et Kennaway (24) ont réussi des greffes de tumeurs produites par le 1-2-5-6 dibenzanthracène.*

Le 1-2-5-6 dibenzanthracène en solution à 1 ‰ dans un véhicule gras a été injecté à des souris et des rats et a provoqué l'apparition de sarcomes fuso-cellulaires. L'une de ces tumeurs, chez la souris, a été transplantée 67 fois ; chez le rat, la 40^e génération a été atteinte.

5) Expériences de Peacock sur les volailles (25) :

Les expériences n'ont pas seulement été faites sur les rats et les souris. Peacock expérimenta le 1-2-5-6 dibenzanthracène sur les volailles.

Avec le dibenzanthracène en suspension dans le saindoux, il a observé des sarcomes chez 11 oiseaux et 6 sont morts avec des métastases. Deux des tumeurs ont pu être propagées par transplantations.

Il a ensuite injecté le même échantillon de dibenzanthracène dans la lanoline. Une seule injection de 3/4 de milligrammes du carbure a été faite à 12 oiseaux, un oiseau a développé un sarcome à cellules fusiformes typiques.

DEUXIÈME PARTIE

DES AUTRES CARBURES CANCÉRIGÈNES

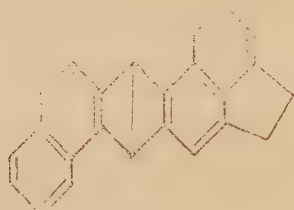
Après la découverte et l'expérimentation du 1-2-5-6 dibenzanthracène les recherches furent poursuivies au laboratoire du « Cancer Hospital ». Kennaway, Cook et leurs collaborateurs firent systématiquement la synthèse et l'expérimentation d'un grand nombre d'autres carbures.

Les recherches furent d'abord orientées vers les composés à structure anthracénique :

1)

Carbures à structure dibenzanthracénique correspondant soit à une augmentation de complexité moléculaire, soit à une substitution dans l'un des cycles.

L'augmentation du nombre de cycles donna des résultats négatifs sauf dans le cas du phénanthracénaphène, légèrement actif (26).



Phénanthracénaphène

Parmi les dérivés de substitution, se révélèrent légèrement actifs (27) par ordre d'activité décroissante :

- Le 2' méthyl 1-2-5-6 dibenzanthracène ;
- Le 3' méthyl 1-2-5-6 dibenzanthracène ;
- Le 9 amino 1-2-5-6 dibenzanthracène ;
- Le 9 métoxy 1-2-5-6 dibenzanthracène ;
- Le 9-10 dibenzyl 1-2-5-6 dibenzanthracène.

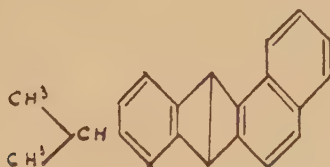
2)

Carbures dérivés du 1-2 benzanthracène :

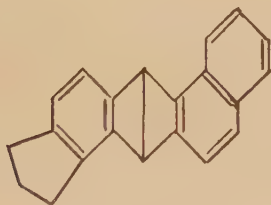
(On avait remarqué que le 1-2 benzanthracène inactif avait un spectre de fluorescence à trois bandes, voisin de celui fourni par les produits cancérigènes naturels ou artificiels).

Deux composés se montrèrent fortement cancérigènes :

Le 6 isopropyl 1-2 benzanthracène ;



Le 5-6 cyclopenteno 1-2 benzanthracène.



(Le 6-7 cyclopenteno 1-2 benzanthracène s'est montré beaucoup moins actif que son isomère en 5-6).

3)

La méthode des spectres de fluorescence fit orienter les recherches dans une direction différente. L'étude des spectres suggéra un essai d'isolement, par des solvants, de la substance fluorescente contenue dans les poix de goudron de houille (28) ; ce qui conduisit à la découverte du 1-2 ben-

zopyrène, carbure le plus fortement cancérigène de tous ceux connus jusqu'ici.



I. — Carbures dérivés du 1-2-5-6 dibenzanthracène

Parmi ces carbures :

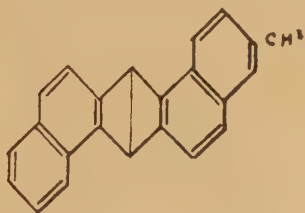
- Le phénanthra-acénaphène (29) ;
- Le 9 amino 1-2-5-6 dibenzanthracène (30) ;
- Le 9 métoxy 1-2-5-6 dibenzanthracène (31) ;
- Le 9-10 dibenzyl 1-2-5-6 dibenzanthracène,

ont un pouvoir cancérigène très faible. Leur préparation est plus compliquée que celle du 1-2-5-6 dibenzanthracène puisqu'ils en sont dérivés. Les opérations de synthèses sont plus nombreuses. Les pertes plus importantes et le rendement moindre. Leur seul intérêt est de montrer que l'augmentation du nombre des noyaux, les substitutions sur les carbones médians surtout, semblent diminuer le pouvoir cancérigène de la molécule de 1-2-5-6 dibenzanthracène.

- Le 3' méthyl 1-2-5-6 dibenzanthracène ;
- Le 2' méthyl 1-2-5-6 dibenzanthracène

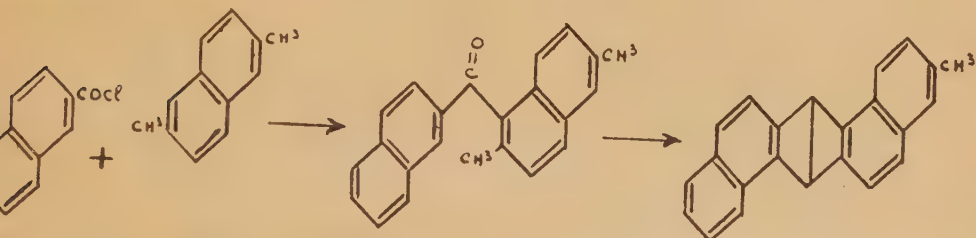
se sont montrés plus actifs que les précédents : Le 3' méthyl 1-2-5-6 dibenzanthracène a produit 21 tumeurs sur 120 souris. Le dérivé 2' méthyl semble être l'intermédiaire entre le 1-2-5-6 dibenzanthracène (98 tumeurs sur 233 souris) et le 3' méthyl 1-2-5-6 dibenzanthracène. Il a produit 5 tumeurs sur 20 souris en expérience.

LE 3' MÉTHYL 1-2-5-6 DIBENZANTHRACÈNE (32)



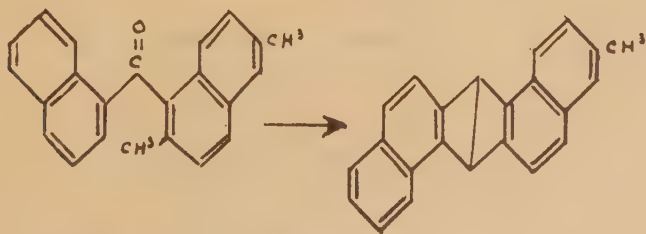
Fieser et Dietz (33) l'ont obtenu par pyrogénéation de la monocétone obtenue à partir du 2-6 diméthyl-naphtalène et du β naphtoylchlorure.

Le produit brut de la distillation est cristallisé dans le xylène, puis trois fois dans le benzène. Ce carbure forme des cristaux presque incolores de point de fusion $F = 245^{\circ}$.



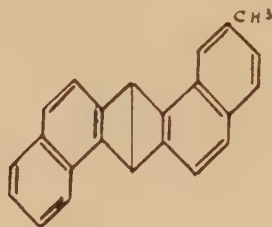
2-6 diméthyl- 1-2' dinaphtylcétone

Le même hydrocarbure a été formé par isomérisation et déshydratation de la 2-6 diméthyl 1-1' dinaphtylcétone suivant le même processus que dans le cas de la 2 méthyl 1-1' dinaphtylcétone (34) (voir pages 17-18-19).

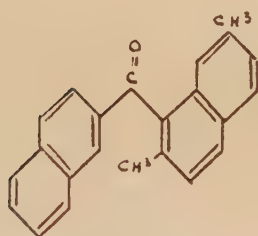


2-6 diméthyl- 1-1' dinaphtylcétone

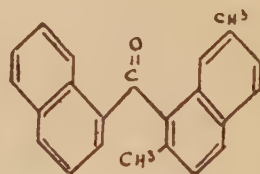
LE 2' MÉTHYL 1-2-5-6 DIBENZANTHRACÈNE (35)



La synthèse est réalisée en condensant le 2-7 diméthylnaphtalène avec les α et β naphtoylchlorures pour produire respectivement la 2-7 diméthyl 1-1' dinaphtylcétone et la 2-7 diméthyl 1-2' dinaphtylcétone.



2-7 diméthyl- 1-2' dinaphtylcétone

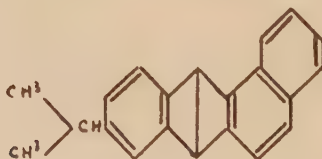


2-7 diméthyl- 1-1' dinaphtylcétone

Ces deux cétones par pyrogénéation sont converties en 2' méthyl 1-2-5-6 dibenzanthracène.

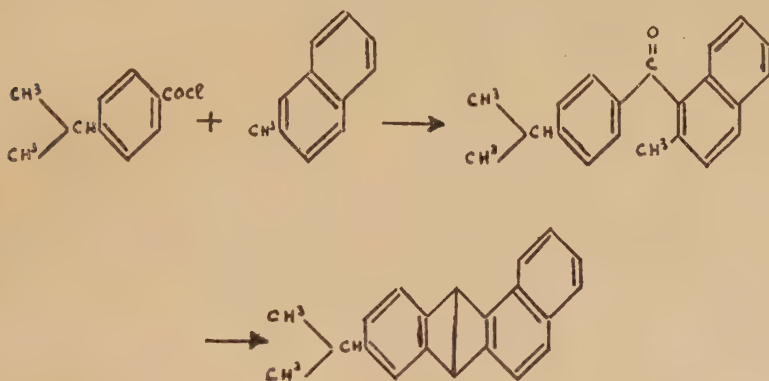
Ce carbure purifié forme des nodules presque incolores de point de fusion $F = 256^{\circ}$ - 257° .

II. — Le 6 isopropyl 1-2 benzanthracène



Synthèse (36) :

1) Un essai de préparation du 6 isopropyl 1-2 benzanthracène a été tenté par pyrogénéation de la cétone formée par condensation du chlorure de cuminoyl et du 2 méthylnaphtalène.

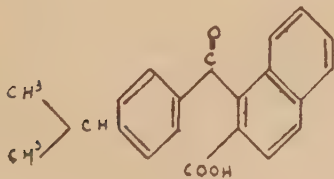


Le produit était un carbure bien cristallisé de point de fusion $F = 114^{\circ}$ - 115° . Mais d'après les analyses, il était net que la substance était un mélange d'un isopropylbenzanthracène et d'un composé à nombre d'atomes de C plus élevé. Sa nature hétérogène a été confirmée par l'étude de ses composés d'addition avec l'acide picrique et de ses produits d'oxydation par l'acide chromique. Il n'a pas été possible de séparer les constituants de ce mélange de carbures.

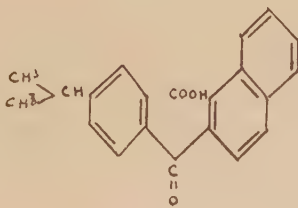
2) On a alors essayé d'obtenir le 6 isopropyl 1-2 benzanthracène par des méthodes différentes de la pyrogénéation.

La naphtalène 1-2 dicarboxyanhydride est condensée avec le cumène pour donner un mélange de 1 cuminoyl 2 acide naphthoïque (I) de point de fusion $F = 215^{\circ}$ - 216° et de 2 cuminoyl 1 acide naphthoïque (II) de point de fusion $F = 164^{\circ}$ - 165° .

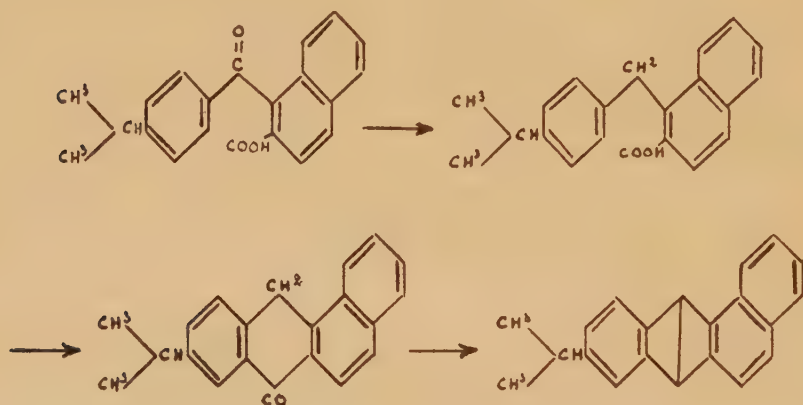
I



II



Des essais nombreux ont été tentés pour déshydrater ces acides cumi-
noylnaphtoïques. Ils ont d'abord été réduits par un mélange de zinc en
poudre et d'un alcali avant la cyclisation. Les acides réduits sont souillés de
produits résineux et ne peuvent être obtenus à l'état cristallisé. Ils sont
alors déshydratés par l'acide sulfurique concentré à 0°, en substances
semblables aux anthrones qui sont réduites en carbures par un traitement
par la poudre de zinc et un alcali.



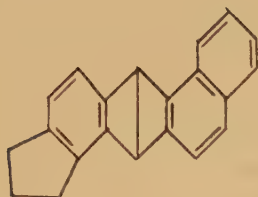
Le 6 isopropyl-1-2 benzanthrène ainsi obtenu est souillé d'une trace
d'impureté, qui est transformée après une courte ébullition avec du bichro-
mate de soude dans l'acide acétique en un produit très peu soluble, facile-
ment séparable de la 6 isopropyl-1-2 benzanthraquinone très soluble.
La quinone est ensuite réduite pour obtenir le 6-isopropyl-1-2 benzanthra-
cène pur.

Propriétés.

Ce carbure pur a un point de fusion $F = 132^{\circ}\text{--}133^{\circ}$. Il forme une
poudre cristalline incolore. Comme d'autres benzanthracéniques, il donne
une fluorescence rouge carmin dans l'acide sulfurique concentré, la colo-
ration devenant pourpre et finalement bleue par un léger chauffage.

Le 6 isopropyl-1-2 benzanthrène appliqué en solution à 0,3 % dans
le benzène a produit 7 tumeurs dans une série de 10 souris pendant treize
mois (une tumeur non maligne, deux douteuses et quatre cancers définis)
(37).

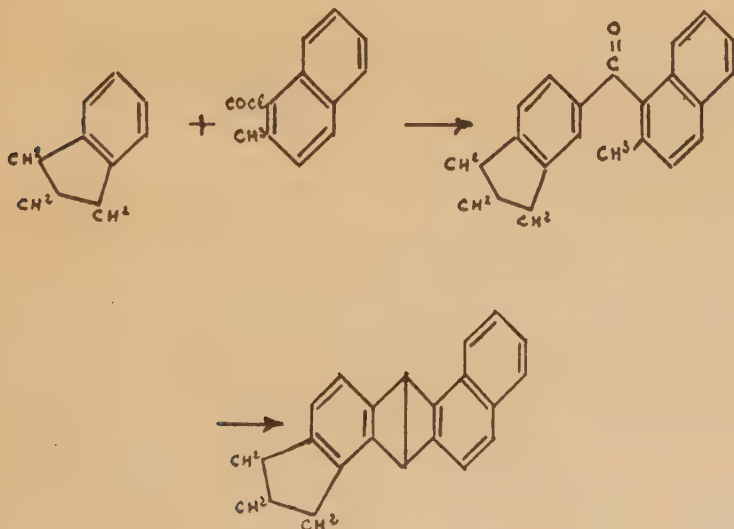
III. — Le 5-6 cyclopenteno-1-2 benzanthracène



Ce carbure occupe une position intermédiaire entre le 1-2-5-6 dibenzanthracène et le 6 isopropyl 1-2 benzanthracène. C'est pourquoi, dans les recherches systématiques de l'école anglaise, l'attention a été naturellement dirigée vers ce carbure.

Synthèse (38).

1) On prépare une cétone résineuse brute par condensation de l'hydrindène et du 2 méthyl-1 chlorure de naphtoyl en présence de chlorure d'aluminium dans les conditions déjà indiquées. (Voir page 16.)

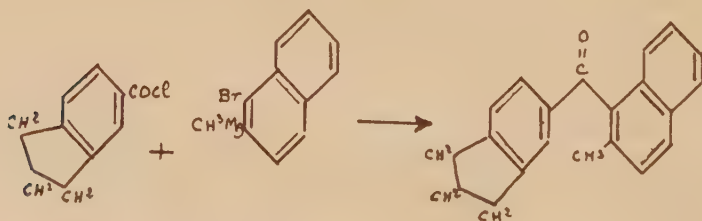


Les chlorures d'acides se condensent avec l'hydrindène en position 5.

La cétone ne peut pas être amenée à cristalliser. Elle se présente sous forme d'une masse amorphe, fragile, jaune paille. Elle est soumise à la pyrogénéation par chauffage dans une petite cornue de pyrex à 430°-450° pendant 2 heures. Le résidu dans la cornue est distillé dans le vide. Il bout à 255°-280° sous pression 7 millimètres. Le distillat est cristallisé dans le cyclohexane. Le produit fond entre 125° et 170°. Il est recristallisé deux fois dans le benzène et donne le 5-6 cyclopenteno-1-2 benzanthracène pur de point de fusion $F = 199^{\circ}$ -200°.

Les liqueurs benzéniques évaporées à sec, laissent un résidu qui, cristallisé dans le cyclohexane, donne des cristaux de 6-7 cyclopenteno-1-2 benzanthracène qu'on purifie par l'intermédiaire de son picrate. Le 6-7 cyclopenteno-1-2 benzanthracène se présente en bouquets d'aiguilles incolores de point de fusion $F = 164^{\circ}$ -165°. Son activité cancérogène est faible : 2 papillomes sur 8 souris survivantes de 10 après neuf mois d'application.

2) Le 5-6 cyclopenteno 1-2 benzanthracène a été obtenu par pyrogénéation de la cétone brute formée par condensation du 2 méthyl-magnésium 1-naphtylbromure et de l'hydrindène-5-carboxychlorure.



Propriétés.

Le carbure se présente en feuillets incolores, de point de fusion $F = 199^{\circ}$ -200°. Il donne une solution carmin dans l'acide sulfurique.

Il forme, par addition d'acide acétique et d'acide picrique, un picrate qui cristallise dans le benzène en aiguilles brun chocolat de point de fusion $F = 195^{\circ}$.

L'oxydation par le bichromate de sodium dans l'acide acétique bouillant donne la 5-6 cyclopenteno-1-2 benzanthraquinone qui forme des aiguilles oranges de point de fusion $F = 184^{\circ}$ -185°.

Il semble que le 5-6 cyclopenteno-1-2 benzanthracène ait un pouvoir cancérigène supérieur à celui du 1-2-5-6 dibenzanthracène, car toutes les tumeurs apparaissent plus rapidement. La moitié environ se manifestent avant le 185^e jour (39). En tout : 23 tumeurs (18 épithéliomes et 5 papillomes) ont été obtenues sur 50 souris, dont 26 étaient vivantes après six mois. Les tumeurs produites montrent une invasion abondante du muscle volontaire et présentent toutes les apparences des tumeurs malignes de la peau des souris. Les métastases ont été bien plus nombreuses que lorsqu'on appliquait les autres carbures.

Il semble donc bien qu'une structure moléculaire formée de noyaux attachés en position 1-2 et 5-6 sur le système anthracénique soit particulièrement efficace pour provoquer l'activité cancérigène.

IV. — Le 1-2 benzopyrène



De nombreuses expériences de production du cancer ont été réussies par l'emploi des goudrons de houille. En 1930, Hieger (40) observa un spectre de fluorescence spécifique commun aux goudrons de houille et aux huiles minérales produisant le cancer cutané. Ce spectre était formé de trois bandes à 4.000-4.180-4.400 Å. Il eut l'idée d'isoler la substance fluorescente, pensant qu'elle pouvait correspondre au facteur cancérigène du mélange.

C'est ainsi que le 1-2 benzopyrène a été isolé. Il présentait les trois bandes caractéristiques du spectre et s'est montré fortement cancérigène. Sa structure a été confirmée quand on est parvenu à l'obtenir par synthèse.

Extraction du 1-2 benzopyrène des goudrons de houille (41). — La poix cancérigène est distillée dans une cornue de fonte :

Une fraction distille au-dessus de 510° ;

Une fraction distille entre 500° et 510° ;

Une fraction distille entre 475° et 500°.

Cette dernière fraction, qui représente 5 % environ des produits distillés, est traitée par l'alcool bouillant qui en extrait environ le tiers. L'extrait alcoolique est distillé sous pression de 3 à 5 millimètres. On conserve la fraction qui bout entre 260° et 278°. On lui fait subir une série de cristallisations et de recristallisations successives. On forme les picrates. Les bandes typiques du spectre deviennent de mieux en mieux définies avec la concentration croissante du matériel actif. Par des cristallisations répétées du picrate dans le benzène, on obtient un picrate de point de fusion $F = 198^\circ$ qui, par décomposition, fournit le 1-2 benzopyrène pur de point de fusion $F = 175.5-176.5$.

Voici dans un tableau le résumé bref de l'isolement du 1-2 benzopyrène (41).

La poix cancérogène est distillée :

Fraction passant
au-dessus de 510°.

Fraction passant
entre 500°-510°.

Fraction passant
entre 475°- 500°.

Cette fraction est traitée par l'alcool bouillant. L'extrait alcoolique est distillé sous 3 à 5 millimètres.

On conserve la fraction qui bout entre 250° et 290° qui se montre fortement cancérogène et présente le spectre à trois bandes caractéristiques. Redistillation de cette portion.

Portion passant
entre 250° et 260°.

Portion passant
entre 260° et 278°.

Portion passant
entre 278° et 290°.

Portion dissoute dans C^6H^6 et refroidie.

Le 2-3 benzocarbazol brut se sépare.

Les liqueurs benzéniques sont agitées avec 5 % d'acide sulfurique pour éliminer les substances basiques. Le C^6H^6 est éliminé par distillation et le résidu dissous dans l'acide acétique chaud, puis refroidi.

Le chrysène brut se sépare.

De l'acide picrique est ajouté à la liqueur.

Les picrates sont cristallisés 4 à 5 fois dans le benzène.

Les liqueurs sont rejetées.

On obtient le picrate de 4-5 benzopyrène.

Les liqueurs sont agitées avec une solution de $Co^3 Na^2$ et le produit distillé sous 3 millimètres. Le distillat est recristallisé trois fois dans un mélange chaud de benzène et d'alcool.

Le 1-2 benzopyrène brut cristallisé.

Après un repos de quelques semaines, les liqueurs laissent déposer du pérylène brut.

Synthèse du 1-2 benzopyrène (42).

Elle a été entreprise pour confirmer la structure du carbure qui avait été isolé de la poix de goudron de houille et auquel avait été attribuée la formule du 1-2 benzopyrène. Cette synthèse a été réalisée.

L'identification du carbure cancérigène provenant de la poix avec le 1-2 benzopyrène synthétique a été établie en comparant les carbures, leurs picrates, leur fluorescence et leurs spectres. Le 1-2 benzopyrène synthétique a donné des tumeurs malignes sur la peau des souris aussi rapidement que le produit isolé de la poix.

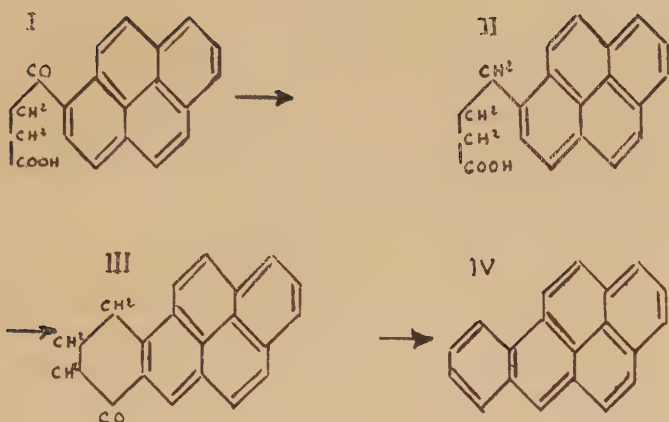
La synthèse a été réalisée par la suite d'opérations suivantes :

Le pyrène est condensé avec l'anhydride succinique en solution nitrobenzénique, en présence de chlorure d'aluminium anhydre. Ce qui conduit à l'acide β -1 pyrenoylpropionique (I) qui, purifié, forme des cristaux jaune brillant de point de fusion $F = 183^\circ$.

Le sel de sodium de l'acide β -1 pyrenoylpropionique est rapidement réduit par la poudre de zinc et l'ammoniaque en hydroxy-acide. Par une réduction prolongée, il se transforme en acide γ -1 pyrenylbutyrique (II) qui se sépare du solvant en feuillets incolores de point de fusion $F = 185^\circ$ - 186° .

Après beaucoup d'essais infructueux par d'autres méthodes, la fermeture du cycle de l'acide butyrique en 4' cétone 1'-2'-3' tetrahydro 1-2 benzopyrène (III) a été réalisée par l'action du chlorure de zinc anhydre à 180° . Les rendements cependant étaient pauvres et incertains et des résultats bien meilleurs ont été obtenus par l'action du tetrachlorure d'étain anhydre à 115° - 120° pendant une heure. Ce composé cétonique cristallise dans le benzène et l'alcool éthylique en feuillets jaunes de point de fusion $F = 171^\circ 5$ - $173^\circ 5$.

Le carbure 1-2 benzopyrène a été obtenu en chauffant la cétone précédente avec du selenium à 300° - 340° pendant 6 heures. La réaction est essentiellement une déshydratation et le selenium joue le rôle de convoyeur d'hydrogène intramoléculaire. Un meilleur rendement en 1-2 benzopyrène a été obtenu par une réduction par le sodium dans l'alcool bouillant précédant le traitement par le selenium.



Les rendements moyens obtenus dans les quatre étapes de la synthèse ont été respectivement 61, 72, 19 et 35 %, si bien que le rendement en benzopyrène a été de 2,9 % du pyrène initial.

Propriétés du benzopyrène (43).

Ce carbure se présente en longues aiguilles jaune pâle de point de fusion $F = 176^{\circ}\text{--}177^{\circ}5$. Sa solution dans l'acide sulfurique concentré est rouge orangé et présente une forte fluorescence verte. Ses solutions benzéniques montrent une intense fluorescence violette.

Le picrate de 1-2 benzopyrène, préparé dans le benzène et recristallisé jusqu'à un point de fusion constant, forme de longues aiguilles noir purpurin qui fondent à $197^{\circ}\text{--}198^{\circ}$.

Le 1-2 benzopyrène finement pulvérisé, en suspension dans l'eau additionnée d'acide sulfurique, donne par ébullition avec le bichromate de potassium, la 1-2 benzopyrène-quinone, qui cristallise dans la pyridine, puis dans le xylène en une poudre microcristalline rouge brique de point de fusion $F = 242^{\circ}\text{--}244^{\circ}$.

L'expérimentation physiologique a prouvé que le 1-2 benzopyrène est le composé le plus fortement cancérigène connu jusqu'ici. Dans une série de 10 souris badigeonnées avec le 1-2 benzopyrène en solution à 0,3 %, 5 moururent de très bonne heure et les 5 restantes présentèrent toutes des tumeurs : quatre épithéliomes et un papillome ; une souris présenta une

métastase glandulaire à l'aisselle droite. Le 1-2 benzopyrène produit des tumeurs en un temps approximativement moitié de celui exigé par le 1-2-5-6 dibenzanthracène. (44)

Le 1-2 benzopyrène présente bien la structure du type tetracyclique 1-2 benzanthracène, mais il n'y a aucune substitution en 5-6. Pourtant un facteur commun à tous les hydrocarbures cancérogènes est la présence du système phénanthrénique dans la molécule.

V. — Activité cancérogène et activité biologique

Un certain nombre de composés naturels qui ont une activité biologique considérable contiennent ce système phénanthrénique dans leur molécule. Parmi eux sont les stérols, l'hormone ovarienne, peut-être l'hormone mâle, la vitamine D, les poisons cardiaques et certains des alcaloïdes végétaux (45).

On a essayé, par dégradation de ces composés, d'obtenir des produits cancérogènes.

Parallèlement on a cherché à trouver une activité biologique aux carbures cancérogènes. Ayant eu l'idée d'expérimenter le 5-6 cyclo-penteno-1-2 benzanthracène et le 1-2 benzopyrène au point de vue de leur activité oestrogène, Cook et Dodds (46) ont observé que ces carbures possédaient cette activité physiologique. D'où le nouveau problème qui se pose : De la relation entre l'activité cancérogène et l'activité biologique.

TROISIÈME PARTIE

PARTIE EXPÉRIMENTALE

ESSAIS DE SYNTHÈSE DU 1-2-5-6 DIBENZANTHRACÈNE

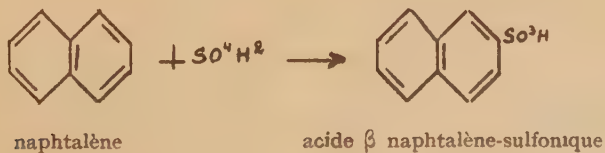
Nous avons essayé dans les conditions du laboratoire de réaliser la synthèse du 1-2-5-6 dibenzanthracène en partant de composés vendus dans le commerce.

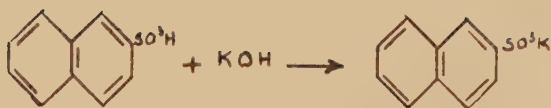
Nous avons, à partir du naphthalène, préparé le chlorure de l'acide naphthoïque et essayé de préparer le méthyl-naphtalène. Ce sont ces deux produits que nous avons condensés pour préparer la cétone qui, par pyrogénéation, nous a conduit à l'obtention de l'hydrocarbure cherché : le 1-2-5-6 dibenzanthracène.

Les opérations de condensation et de pyrogénéation se sont effectuées normalement. Contrairement à nos prévisions, c'est dans la suite des opérations préliminaires : transformation du naphthalène successivement en naphthalène-sulfonate, nitrile, acide naphthoïque, chlorure d'acide naphthoïque, que nous avons rencontré le plus de difficultés. Nous avons dû essayer souvent plusieurs techniques avant d'obtenir un résultat, mettre au point les diverses opérations et les répéter bien des fois par suite des faibles rendements obtenus.

1) Nous avons pensé que les expériences s'effectueraient de la façon suivante :

a) Obtention du chlorure de l'acide β naphthoïque en partant du naphthalène :





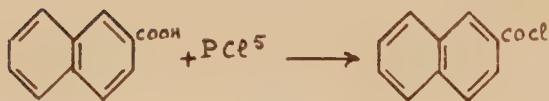
β sulfonaphtalate de potassium



β cyanure de naphthyle

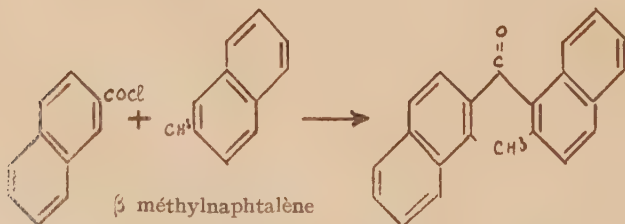


acide β naphtoïque



chlorure de l'acide β naphtoïque

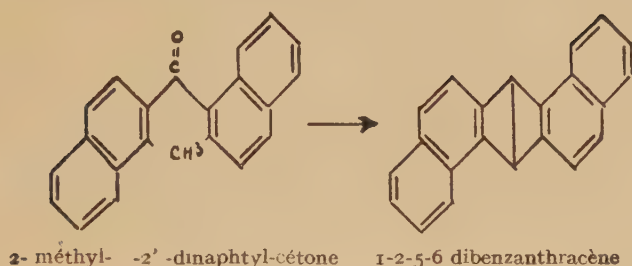
b) Condensation du chlorure de l'acide β naphtoïque et du β méthyl-naphtalène :



chlorure de
l'acide β
naphtoïque

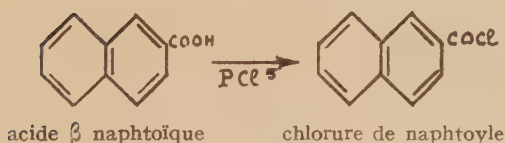
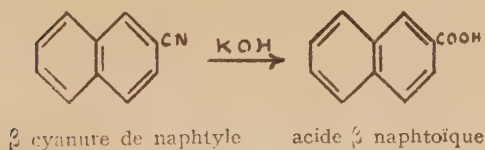
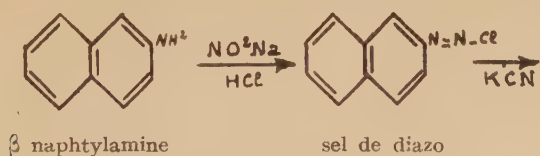
2- méthyl- 1-2' -dinaphtyl-cétone

c) Pyrogénéation de la cétone :



Nous n'avons pu obtenir l'acide β naphtoïque qu'en très faible quantité, alors qu'il y avait formation en quantité relativement abondante des dérivés α .

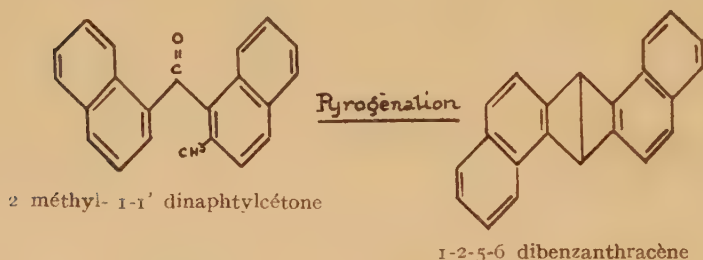
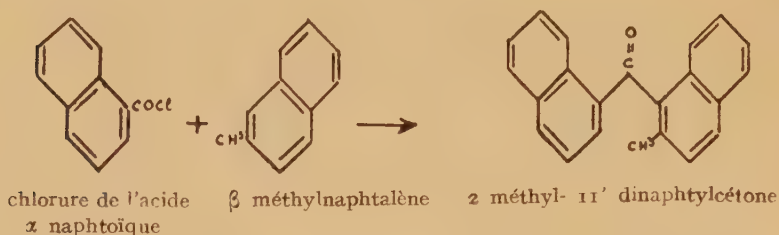
2) Nous avons alors essayé d'obtenir l'acide β naphtoïque en partant de la naphtylamine β :



Mais le rendement était faible.

3) Nous avons enfin utilisé le chlorure d'acide α naphtoïque que nous

avons condensé avec le β méthylnaphtalène. La cétone obtenue a été pyrogénée en 1-2-5-6 dibenzanthracène :



I. — Essai de préparation de l'acide β naphtalène sulfonique



Nous avons cherché tout d'abord à préparer l'acide β naphtalène sulfonique qui devait être ensuite transformé en nitrile β pour arriver après les substitutions exposées dans les figures développées précédentes au chlorure de l'acide β naphthoïque.

Partie bibliographique.

Voici les indications de Carré (47) :

« Le naphtalène peut donner deux acides : les acides naphtalène-sulfoniques α et β . La monosulfonation donne d'autant plus d'acide β que l'on opère à température plus élevée. En opérant à une température

inférieure à 80°, on n'obtient pour ainsi dire que de l'acide α . En maintenant 6 à 8 heures à 180°, il se forme presque exclusivement de l'acide β .

« L'acide monosulfonique α se prépare en chauffant vers 45°-50°, 150 à 175 kilos d'acide sulfurique à 66° B, auquel on ajoute par petites portions 100 kilos de naphthalène finement pulvérisé. Quand tout le naphthalène est dissous, on verse dans l'eau et on transforme en sel de soude.

« L'acide monosulfonique β s'obtient en projetant 100 kilos de naphthalène dans 100 kilos d'acide sulfurique préalablement chauffé, puis en portant le mélange 3 heures à 170° et 1 heure à 180°. Après refroidissement on verse dans une solution saturée de sel marin. Le sel de soude se dépose. »

Partie expérimentale.

Suivant la technique de Carré, nous avons projeté par petites quantités 50 grammes de naphthalène finement pulvérisé dans 75 grammes d'acide sulfurique à 66° B. Nous avons chauffé 3 heures à 170° et 1 heure à 180°. Le composé obtenu a été versé dans l'eau salée d'un grand cristalliseur et transformé en sel de soude.

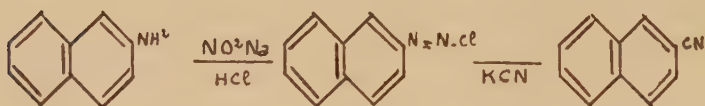
Le rendement en dérivé β étant très faible, nous avons tenté de l'améliorer :

- 1° En préparant le sel de potassium de l'acide naphthalène sulfonique ;
- 2° En faisant varier les conditions de température : chauffage au bain d'huile, chauffage jusqu'à ce que la masse entre en ébullition ;
- 3° En faisant varier les quantités respectives de naphthalène et d'acide sulfurique ;
- 4° En opérant avec de l'acide sulfurique à 85 degrés.

Dans presque tous les cas, nous n'avons pu préparer que le dérivé α . Lorsqu'on obtenait le dérivé β , le rendement était faible et le produit était toujours mélangé à une quantité importante de dérivé α .

Devant cet insuccès nous avons abandonné la méthode pour essayer une préparation du nitrile en partant de la β naphtylamine qu'on peut se procurer facilement en droguerie.

II. — Préparation du nitrile β à partir de la β naphtylamine



1) Diazotation de la β naphtylamine.

Nous avons dissous 25 grammes de β naphtylamine dans 250 centimètres cubes d'eau chaude, additonnée de 20 centimètres cubes d'acide chlorhydrique. Après refroidissement sous le robinet, nous avons ajouté 130 grammes d'acide chlorhydrique. Le tout a été mis à refroidir jusqu'à -10° dans un mélange réfrigérant. Dans cette solution réfrigérée nous avons fait couler goutte à goutte une solution de nitrite de soude (13 grammes, c'est-à-dire une molécule 1/10) dans un peu d'eau. La température a été maintenue à -10° pour obtenir le sel de diazo dans les meilleures conditions possibles.

2) Transformation du sel de diazo en nitrile par l'action du cyanure de potassium.

a) *Préparation du cyanure cuivreux.* — Dans un ballon à trois tubulures, on dissout à chaud 44 grammes de sulfate de cuivre dans environ 200 centimètres cubes d'eau. La température étant maintenue à 90° , on verse par une tubulure 49 grammes de cyanure de potassium pulvérisé par petites portions. Il y a formation de cyanure cuivrique, puis de cyanure cuivreux.

b) *Action du diazoïque sur le cyanure cuivreux.* — On fait couler goutte à goutte le diazoïque obtenu ci-dessus, dans la solution de cyanure cuivreux en maintenant la température à 90° . Lorsque tout est écoulé, on chauffe encore pendant 2 heures.

Il y a formation de nitrile qu'on entraîne à la vapeur. Dans le ballon où on le recueille, il forme d'abord une couche huileuse qui, par agitation, se rassemble en petites particules oranges qui tombent au fond du ballon. On décante, on filtre et on sèche à l'étuve.

Nous avons répété trois essais qui ont fourni 15 grammes d'un mélange

de nitrile α et β . Ces isomères peuvent être séparés facilement, étant donné la différence de leurs points de fusion :

Le nitrile α fond à 37° ;

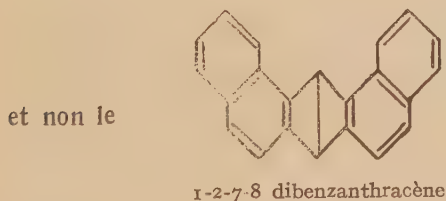
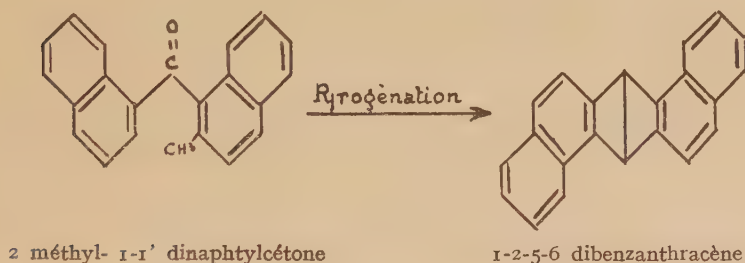
Le nitrile β fond à 62° .

Mais cette méthode a le désavantage d'être longue et compliquée, pour ne fournir qu'une faible quantité de nitrile β pur.

III. — Préparation de l' α sulfonaphtalate de potassium

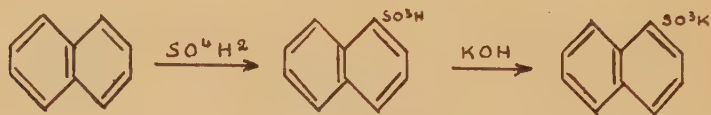
Pendant que nous poursuivions nos expériences, nous avons traduit l'article de J.-W. Cook : « De l'inexistence du 1-2-7-8 dibenzanthracène » (48).

Il prouve (voir page 17) que, par pyrogénéation de la 2 méthyl-1-1' dinaphtyl-cétone, on obtient, non pas le 1-2-7-8 dibenzanthracène, mais le 1-2-5-6 dibenzanthracène, par suite, sans doute, d'un phénomène de tautomérie dépendant de la présence du groupement orthométhyl.



Dès lors, pour réaliser la synthèse de la 2 méthyl-1-1' dinaphtyl-cétone, nous n'avions plus besoin d'obtenir le chlorure de l'acide β naphtoïque, puisque le chlorure de l'acide α nous permettait d'arriver au résultat cherché.

Nous avons alors repris la fabrication de l' α sulfonaphtalate de potassium selon la technique de Carré.



Nous avons chauffé au bain-marie 150 grammes d'acide sulfurique dans lequel nous avons projeté par petites portions 100 grammes de naphthalène pulvérisé. Nous avons amélioré le rendement en chauffant plus longtemps qu'il n'était indiqué : pendant 3 ou 4 heures. L'acide naphthalène-sulfonique refroidi a été versé dans l'eau d'un grand cristalliseur et transformé en sel de potassium par addition d'une solution de potasse concentrée. La transformation en sulfonaphtalate de sodium donne les mêmes rendements. On purifie s'il y a lieu.

Le sulfonaphtalate se présente en poudre blanche, douce au toucher, à faible odeur de naphthaline. Il se décompose sans fondre.

De la moyenne de nos essais répétés, nous pouvons établir le rendement suivant :

100 grammes de naphthaline fournissent 130 à 150 grammes de sulfonaphtalate α pur et bien sec.

IV. — Préparation du naphto-nitrile α



Partie bibliographique.

Nous avons suivi la technique indiquée par Merz (49) :

« En distillant à feux doux dans une cornue de grès, une partie de sulfonaphtalate de potassium, avec une demi-partie de cyanure de potassium, on obtient une demi-partie d'un liquide huileux, jaune rougeâtre par

transmission, verdâtre par réflexion. C'est le cyanure de naphthyle ou naphto-nitrile α .

« Ce cyanure de naphthyle, purifié par distillation, est un liquide incolore, réfringent, plus dense que l'eau, doué d'une odeur aromatique et d'une saveur brûlante. Il bout à 301°. A 0° il se solidifie en mamelons. Il est insoluble dans l'eau et se dissout aisément dans l'alcool et dans l'éther. Il cristallise très bien dans l'éther de pétrole et fond à 37°5. »

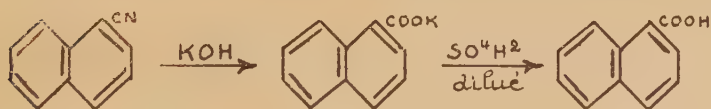
Partie expérimentale.

Nous avons distillé, sous la hotte, un mélange intime de sulfonaphtalate et de cyanure de potassium dans un ballon ou un matras placés horizontalement. Nous avons chauffé à 300° environ pendant une demi-heure. Il y a eu d'abord dégagement d'abondantes fumées blanches, en même temps que nous percevions une forte odeur d'acide cyanhydrique, et le nitrile rouge orangé est venu se condenser dans le tube qui prolongeait le col du ballon.

Lorsqu'on se sert d'un ballon ordinaire, il casse ou fond avant la fin de l'opération. Nous avons opéré avec des ballons ou des matras de pyrex qui ne supportaient d'ailleurs pas plus de deux ou trois opérations successives par suite de l'alcalinité du cyanure de potassium.

Au début, nous avons distillé un mélange de 20 grammes de sulfonaphtalate et de 5 grammes de cyanure de potassium. Mais les rendements se sont montrés meilleurs avec un mélange de 20 grammes de sulfonaphtalate et de 10 grammes de cyanure de potassium. Le rendement moyen par opération a été de 6 à 8 grammes de nitrile.

V. — Transformation du naphto-nitrile en acide naphtoïque



Partie bibliographique.

Voici les indications de Merz (49) :

« L'acide cyanure de naphthyle, chauffé avec une solution alcoolique de soude ou de potasse ou avec de la chaux à 130°-140°, dégage de l'ammoniac et se transforme en acide α naphthoïque qu'on précipite de sa solution par de l'acide chlorhydrique. »

Merz et Muelhauser (50) indiquent la formation d'un produit intermédiaire qui serait l'amide de formule $C^{10}H^7CO NH^2$

« L'acide α naphthoïque est inodore, incolore, soluble dans l'alcool, l'éther, l'eau bouillante. Son point de fusion $F = 160^{\circ}$ - 161° Son point d'ébullition $E = 300^{\circ}$. Il se sublime en belles paillettes. »

Partie expérimentale.

Nous avons préparé de la potasse alcoolique en faisant dissoudre à chaud 50 grammes de potasse dans 100 centimètres cubes d'alcool isoamylique.

Dans un ballon à réfrigérant ascendant, nous avons introduit 10 grammes de nitrile et 50 grammes de potasse alcoolique. Nous avons chauffé et maintenu à l'ébullition. Il y a eu dégagement abondant d'ammoniac, formation d'amide, puis formation du sel de potassium de l'acide naphthoïque. Nous avons amélioré le rendement en acide naphthoïque en chauffant longtemps : de 3 à 4 heures. Le contenu du ballon a été ensuite refroidi et additionné d'eau. Le sel de potassium de l'acide naphthoïque est passé en solution. Il ne restait qu'à filtrer et à précipiter dans le filtrat l'acide naphthoïque par addition d'acide sulfurique dilué. Il y a eu formation d'un abondant précipité blanc qu'on a essoré et séché.

Après purification par l'ammoniac et reprécipitation par l'acide sulfurique dilué, l'acide naphthoïque se présente en poudre blanche de point de fusion $F = 161^{\circ}$.

En moyenne, 20 grammes de nitrile α ont fourni 12 à 15 grammes d'acide naphthoïque α .

D'après Merz et Muelhauser, la préparation de l'acide β naphthoïque est semblable à celle de l'acide α naphthoïque : (50)

« La β cyanaphtaline obtenue par la distillation d'un mélange de cyanure de potassium et de β sulfonaphtalate se concrète immédiatement, tandis que l' α cyanaphtaline reste liquide pendant plusieurs jours.

« La β cyanaphtaline pure fond à $66^{\circ}5$. Elle bout à 304° - 305° . Son odeur est faible, sa saveur brûlante et aromatique.

« La potasse alcoolique bouillante transforme facilement la β cyanaphtaline en acide β naphthoïque de point de fusion $F = 182^{\circ}$. »

Nous avons de cette façon réalisé la synthèse de l'acide β naphthoïque, mais en très faible quantité, puisque nous ne disposions que de très peu de β sulfonaphtonate de potassium.

VI. — Essai de préparation de l'acide naphthoïque par oxydation du méthylnaphtalène

Partie bibliographique.

Léon Roux (51) indique l'obtention d'acide naphthoïque par oxydation des méthylnaphtalènes :

« Dans un ballon sur le col duquel est soudé un long tube de verre faisant office de réfrigérant on chauffe à l'ébullition la méthylnaphtalène avec un grand excès d'acide nitrique étendu de douze fois son poids d'eau. L'oxydation ne se fait que très lentement et n'est à peu près complète qu'au bout de 4 à 5 jours. Il ne reste plus alors qu'une faible quantité d'une huile rougeâtre insoluble dans l'eau et qu'on sépare en filtrant la liqueur. Le liquide filtré abandonne en se refroidissant des lamelles cristallines légèrement colorées en jaune. On neutralise la liqueur par la potasse et on la concentre au bain-marie. En traitant alors par l'acide nitrique ajouté goutte à goutte, on obtient un abondant précipité blanc jaunâtre qu'on recueille sur un filtre et qu'on lave avec un peu d'eau froide.

« Cette substance se présente sous forme de petites lamelles faiblement colorées en jaune et possède la composition d'un acide naphthoïque. »

Partie expérimentale.

Dans un premier essai nous avons chauffé à l'ébullition un ballon contenant 20 grammes de méthylnaphtalène dans 300 grammes d'acide nitrique dilué au 1/10. Après une heure de chauffage, le méthylnaphtalène formait une huile rouge qui surnageait, puis se rassemblait en globules qui s'agitaient dans le liquide. Après 55 heures de chauffage, il restait encore une grande quantité d'huile rouge. Nous avons filtré. Par refroidissement, le liquide filtré a laissé déposer un précipité blanc que nous avons recueilli et qui représentait une quantité infime, 20 centigrammes, d'acide naphthoïque β .

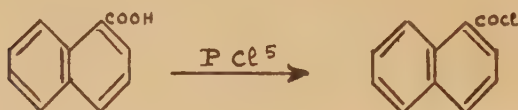
Nous avons traité le liquide restant comme il était indiqué par la potasse, puis l'acide nitrique. Nous n'avons rien obtenu.

Un deuxième essai a été tenté dans les mêmes conditions avec 20 grammes de méthylnaphtalène et 300 grammes d'acide nitrique au 1/5. Après 55 heures de chauffage, on a obtenu une quantité d'acide naphthoïque β

légèrement plus forte que dans l'essai précédent. En prolongeant le chauffage la quantité d'acide naphtoïque obtenue augmente, mais reste faible.

Nous avons alors abandonné cette méthode inintéressante qui donne un rendement extrêmement faible et qui a le désavantage de nécessiter un chauffage de plusieurs journées.

VII. — Préparation du chlorure de l'acide naphtoïque



La transformation de l'acide naphtoïque en chlorure de naphtoyl doit s'opérer immédiatement avant l'opération de condensation avec le méthyl-naphtalène ; car le chlorure de naphtoyl se décompose à l'air en acide naphtoïque et acide chlorhydrique.

Partie bibliographique.

Nos premiers essais ont été faits d'après la méthode de Vieth (52) :

« Une certaine quantité d'acide naphtoïque est mélangée à une quantité correspondante de pentachlorure de phosphore. La masse s'échauffe et se liquéfie. Il y a formation d'acide chlorhydrique, d'oxychlorure de phosphore et de chlorure de naphtoyl. Le mélange est chauffé et distillé. Au début passe l'acide chlorhydrique. A 110°, l'oxychlorure de phosphore distille. Et aux environs de 300° le chlorure de naphtoyl distille. Pour le purifier, on le soumet à une deuxième distillation.

« Il se présente en masse blanche, cristalline, fusible à 13°, qui distille vers 304°, 306°. Il se dissout dans l'éther, le chloroforme, le benzol, l'alcool. Il est insoluble dans l'eau, au contact de laquelle il se décompose en acide chlorhydrique et acide naphtoïque. »

Partie expérimentale.

1) Nous avons opéré en nous conformant aux indications de Vieth sur une quantité de 15 grammes d'acide naphtoïque et 18 grammes de pentachlorure de phosphore. Le résultat a été négatif, bien que nous ayons recommencé plusieurs fois et avec du pentachlorure de phosphore fraîche-

ment préparé. Le thermomètre marquait bien les températures de distillation indiquées ci-dessus, mais nous avons récupéré de l'acide chlorhydrique, de l'oxychlorure de phosphore et de l'acide naphtoïque. Le chlorure se décomposait sans doute immédiatement au contact de l'air et de l'humidité.

2) Nous avons tenté un deuxième essai basé sur la grande solubilité du chlorure dans l'éther.

Le début de l'opération a été mené comme précédemment : 18 grammes de pentachlorure de phosphore sont additionnés à 15 grammes d'acide naphtoïque. La réaction est très vive. En 5 minutes le mélange est liquéfié. On chauffe une heure au bain-marie. Mais au lieu de distiller, nous avons refroidi le ballon, et ajouté de la glace et de l'éther. Nous avons recueilli la portion éthérée qui a été séchée pendant deux jours sur du chlorure de calcium. Nous avons ensuite distillé.

L'expérience a été renouvelée plusieurs fois, les résultats sont restés négatifs.

3) Dans un troisième essai nous avons pensé éviter la décomposition du chlorure en distillant sous pression réduite.

Nous avons opéré avec les mêmes quantités de produit que précédemment :

15 grammes d'acide naphtoïque ;
18 grammes de pentachlorure de phosphore.

Le mélange liquéfié a été chauffé une heure au bain-marie et distillé immédiatement sous pression réduite (18 millimètres environ). Le liquide bout. On recueille d'abord l'oxychlorure à 180° environ, puis la température s'élève et entre 160° et 180° passe un liquide rouge foncé qui peut être soumis à une deuxième distillation. Il distille la deuxième fois, moins coloré, entre 160° et 170°. C'est le chlorure de l'acide naphtoïque.

La mise au point étant réalisée, nous avons fait quatre opérations dont les rendements sont indiqués dans le tableau ci-dessous :

	Ac. napht.	chl. d'acide	rendement pour 100
1 ^{re} opération	17 grammes	9 grammes	47 %
2 ^e opération	20 grammes	15 grammes	68 %
3 ^e opération	20 grammes	18 grammes	86,5 %
4 ^e opération	20 grammes	9 grammes	40 %

VIII. — Essais de préparation du β méthylnaphtalène

Les essais de préparation ont été nombreux et variés et nous ne nous sommes heurtés qu'à des insuccès. Les expériences nous ont demandé beaucoup de temps, car les résultats se révélant toujours négatifs, nous avons dû recommencer souvent dans des conditions différentes. Nous avons opéré des chauffages longs : de 24 à 48 heures.

La bibliographie n'est ni très précise, ni très fournie au sujet des préparations des méthylnaphtalènes. Elle donne des méthodes compliquées et incertaines qui conduisent généralement à l'obtention d'un mélange des deux méthylnaphtalènes α et β .

Le dictionnaire de Wurtz (53) indique comme meilleur mode d'obtention l'extraction du β méthylnaphtalène du goudron de houille. Schulze (54) le retire du goudron de houille dans la partie qui distille entre 200° et 300°. Ces procédés sont hors des possibilités du laboratoire.

A) Essais de méthylation directe du naphtalène.

1) *Méthode au chlorure d'aluminium.* — Il semble que le procédé le plus simple d'obtention du méthylnaphtalène devrait être la méthode de Friedel et Kraft au chlorure d'aluminium appliquée à la série du naphtalène.

Roux (55) essaya de préparer les méthylnaphtalènes en faisant réagir sur le naphtalène, en présence de chlorure d'aluminium, le chlorure, le bromure ou l'iodure de méthyle.

Il n'obtint aucun résultat net de substitution, même en faisant varier de plusieurs manières les conditions d'expérience.

D'où il conclut que la méthode au chlorure d'aluminium ne peut servir à la préparation des méthylnaphtalènes.

2) *Essais de méthylation directe du naphtalène par le chlorure de méthyle en présence de chlorure d'aluminium.*

Partie bibliographique.

Bodroux indique cette méthode (56) :

« Un mélange de $\text{CH}_2 \text{Cl}_2$	100 gr. ;
— naphtalène	150 gr. ;
— Al Cl_3	10 gr.

a été chauffé doucement. Lorsque la masse a commencé à se liquéfier, l'opération s'est déclarée avec violence et s'est continuée d'elle-même lorsque le feu a été retiré. Ensuite ajouter trois fois 5 grammes de chlorure d'aluminium à une demi-heure d'intervalle en élevant progressivement la température. Après 3 heures, le dégagement d'acide chlorhydrique a cessé; arrêter l'opération.

« Cette opération a donné 27 grammes de liquide qui, après différentes rectifications, ont fourni 10 grammes de produits passant entre 236° et 242° . Ce liquide a donné un picrate fusible à 115° - 116° et refroidi à 10° il s'est pris en une masse solide de β méthylnaphtalène qu'il suffit pour purifier d'essorer sur des feuilles de papier buvard.

« En augmentant les proportions de naphthalène, les portions liquides diminuent et le produit principal de la réaction est le $\beta\beta$ dinaphtyle. »

L'auteur attribue le faible rendement en méthyl β naphthalène à la volatilité du chlorure de méthylène.

Partie expérimentale.

Nous avons, comme il est indiqué, chauffé doucement dans un ballon de pyrex :

100 gr. de $\text{CH}_2 \text{Cl}_2$;
150 gr. de naphthalène ;
10 gr. de Al Cl_3 .

La masse s'est liquéfiée, puis la réaction s'est déclarée avec violence. Il y a eu un abondant dégagement d'acide chlorhydrique. Après 4 heures de chauffage, nous avons distillé le contenu du ballon. La distillation a été lente et longue. Vers la fin a passé un liquide épais d'où nous n'avons pu retirer que des traces de méthylnaphtalène β que nous avons essoré sur des feuilles de papier buvard.

Devant l'insuccès de ces expériences, nous avons tenté de préparer le β méthylnaphtalène par une méthode indirecte.

B) Essais de préparation du méthylnaphtalène β par l'intermédiaire du β chloronaphtalène.

1) *Préparation du chloronaphtalène.* — Cette préparation a été enfin réalisée à la suite de nombreux essais infructueux, répétés, que nous allons exposer.

a) Action du trichlorure de phosphore sur le β naphtol dissous dans le toluène en présence de sodium.

Partie bibliographique.

Cette méthode est indiquée par Darzens et Berger (57) :

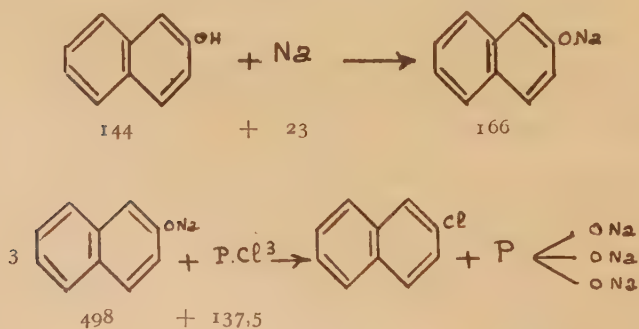
« Le sodium est fondu sous du toluène anhydre et pulvérisé par agitation. On y ajoute le β naphtol dissous dans du toluène chaud et on chauffe au bain-marie pendant environ 24 heures jusqu'à disparition du métal. On laisse refroidir et on ajoute l'halogénure de phosphore dilué de toluène par petites fractions. La masse s'échauffe sans aller jusqu'à l'ébullition et on termine au bain-marie. La masse est reprise par l'eau, puis entraînée à la vapeur. Le toluène passe d'abord, puis le dérivé halogéné, très suffisamment pur du premier coup. Il reste dans le ballon, avec des éthers phosphoreux et phosphoriques, une proportion importante d'oxyde de β naphthyle.

« Rendements en naphthalène halogéné suivant le chlorure ou bromure de phosphore employés :

P Cl ³	55 %	P Br ³	38 %
P Cl ⁵	35 %	P Br ⁵	21 %
P O Cl ³	0	P O Br ³	0,6 %

Partie expérimentale.

Nous avons suivi cette méthode point par point :



Le premier essai a été tenté en partant de 1/10 de molécule de β naphtol, soit 15 grammes correspondant environ à 2 grammes de sodium. Le sodium a été dissous dans un ballon dans 100 centimètres cubes environ de toluène

anhydre et amené à l'état de pulvérisation très fine par deux ou trois chauffages et refroidissements successifs et agitation. Dans le ballon on a ensuite versé les 15 grammes de β naphтол dissous dans 150 centimètres cubes environ de toluène chaud et anhydre. Le ballon, muni d'un réfrigérant ascendant fermé par un tube à chlorure de calcium, a été chauffé pendant 24 heures. Le sodium a alors presque complètement disparu.

Nous avons dissous la quantité correspondante de trichlorure de phosphore, c'est-à-dire 5 grammes dans un peu de toluène, et versé cette solution dans le ballon. La masse s'échauffe, devient jaune clair. Le ballon est chauffé encore pendant une heure. Le produit est filtré pour éliminer le sodium qui pourrait réagir ultérieurement trop violemment sur l'eau. Puis la masse est reprise par l'eau. Le mélange est soumis à l'entraînement à la vapeur. Nous n'avons recueilli que du β naphтол.

Un deuxième essai a été fait avec 1/15 de molécule de β naphтол, c'est-à-dire 10 grammes et 1 gramme de sodium. L'opération a été conduite comme la précédente. Après l'entraînement à la vapeur nous n'avons obtenu que du β naphтол.

Un troisième et un quatrième essais avec 30 grammes de β naphтол et 4 grammes de sodium n'ont pas donné de meilleurs résultats.

Le même essai a été tenté en employant du pentachlorure de phosphore au lieu de trichlorure de phosphore. Le résultat s'est montré négatif.

b) Nous nous sommes alors décidés à employer une autre méthode de préparation du naphталène β chloré par action directe du perchlorure de phosphore sur le β naphтол. Cette méthode a été indiquée par M.-E. Berger (58) :

« Alors que les dérivés monochlorés ou bromés α substitués du naphталène s'obtiennent facilement par chloruration ou bromuration directe, les dérivés en position β s'obtiennent difficilement.

« En-dessous de 130° le pentachlorure de phosphore réagit sur le β naphтол. Il y a formation d'oxyde de β naphтол.

« Au-dessus de 130° il y a formation de naphталène β chloré avec un rendement maximum de 30 %.

« Voici le procédé qui a donné le meilleur rendement :

« Trois molécules de perchlorure de phosphore sont chauffées entre 135° et 140° au bain d'huile dans un ballon surmonté d'un réfrigérant

ascendant. On introduit alors deux molécules seulement de β naphthol et on maintient la même température pendant 24 heures. On entraîne à la vapeur le naphthalène chloré. Le résidu est constitué par des naphthalènes bichlorés avec encore un peu d'oxyde de β naphthyle. »

Partie expérimentale.

Nos expériences ont été menées suivant cette méthode: 140 grammes de pentachlorure de phosphore ont été chauffés au bain d'huile à 140° dans un ballon à réfrigérant ascendant. Nous avons ajouté 64 grammes de β naphthol. La même température a été maintenue pendant 24 heures. Après entraînement à la vapeur, nous avons obtenu 13 grammes de naphthalène β chloré, soit un rendement de 20 %.

Nous avons pu, en répétant cette expérience, obtenir une quantité convenable de chloronaphthalène β . C'est un corps cristallin facilement soluble dans les dissolvants usuels. Il fond à $56^{\circ}5$ et distille à 251° - 252° .

2) *Condensation du chloronaphthalène β en vue d'obtenir le méthyl-naphthalène β .*

a) Cette opération nous a paru très simple et nous avons pensé qu'il suffisait de condenser le chloronaphthalène avec l'halogénure de méthyle en présence de sodium.

Un premier essai de condensation avec le chlorure de méthyle s'est montré négatif. A l'entraînement à la vapeur, on récupérait le chloronaphthalène inaltéré qui cristallisait après refroidissement en petits cristaux blancs.

D'autres essais de condensation avec le bromure de méthyle, l'iodure de méthyle, n'ont pas donné de meilleurs résultats.

b) Nous avons alors pensé à passer par l'intermédiaire d'un complexe organo-magnésien.



a) Nous avons opéré avec des quantités correspondantes à 10 grammes de chlorure de méthyle, c'est-à-dire avec 4 gr. 7 de magnésium dans l'éther et 32 grammes de chloronaphthalène. Nous n'avons obtenu aucun résultat.

β) Nous avons tenté d'autres essais avec le bromure de méthyle et l'iodure de méthyle. Les résultats se sont encore montrés négatifs.

γ) Nous avons recommencé les expériences avec la magnésie en milieu

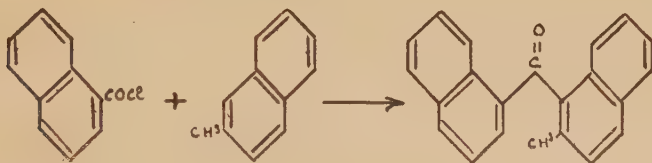
toluénique. Ce solvant nous permettait un chauffage plus énergique. Les résultats sont restés négatifs avec le chlorure de méthyle, le bromure de méthyle, l'iodure de méthyle.

En résumé, nous n'avons pu obtenir que des traces de méthylnaphtalène β par la méthode de méthylation directe du naphtalène par le chlorure de méthylène en présence de chlorure d'aluminium.

Nous avons fait appel aux laboratoires Kuhlmann qui très gracieusement nous ont fait parvenir le méthylnaphtalène β , sans doute retiré des goudrons de houille, ce qui nous a permis d'apporter tous nos soins aux opérations de condensation et de pyrogénéation.

IX. — Obtention de la 2 méthyl-1-l' dinaphtylcétone

Cette cétone est obtenue par condensation du β méthylnaphtalène et de l' α chlorure de naphtoyl.



Partie bibliographique.

Nous avons suivi pour cette expérience les indications générales de J.-W. Cook (59) :

« Une solution ou une suspension de l'hydrocarbure (une partie) et du chlorure d'acide (une partie) dans le sulfure de carbone (trois parties) est refroidie dans la glace et traitée lentement, en agitant, par du chlorure d'aluminium anhydre en poudre très fine (une partie). Le tout est mis dans la glace pendant 3 à 6 heures et on agite de temps en temps. Le produit est ensuite décomposé par la glace et l'acide chlorhydrique, et le solvant et l'excès d'hydrocarbure sont entraînés à la vapeur. Le résidu est de nouveau soumis à l'entraînement à la vapeur en présence de soude et la cétone qui reste dans le résidu est purifiée par cristallisation. »

Partie expérimentale.

La première expérience a été tentée avec les 9 grammes de α chlorure de naphthoyl qui provenaient du premier essai de chloruration de 17 grammes d'acide naphthoïque, essai dont nous avons parlé page 57 et qui a été fait immédiatement avant la condensation pour éviter la décomposition du produit.

Ces 9 grammes de chlorure ont été condensés avec 9 grammes de β méthyl-naphtalène dans un ballon contenant 27 grammes de sulfure de carbone. Le ballon a été refroidi dans un mélange réfrigérant de glace additionnée de sel marin et nous avons ajouté lentement 9 grammes de chlorure d'aluminium. Le mélange liquide est devenu brun rouge, s'est échauffé, s'est mis à bouillonner. Nous l'avons mis dans la glace pendant 6 heures. Le produit a été ensuite décomposé par un mélange de glace et de 50 grammes d'acide chlorhydrique, puis entraîné à la vapeur. L'entraînement a duré 2 heures environ. Le liquide recueilli contenait du méthyl-naphtalène qu'on a récupéré. Quand il n'est plus resté dans le ballon qu'un tiers environ du produit, nous avons arrêté l'entraînement. Il restait au fond du ballon un corps jaune noirâtre que nous avons lavé. Nous y avons ajouté de l'eau et de la soude et nous avons soumis le nouveau mélange à un deuxième entraînement qui a duré environ une demi-heure. La cétone brute est restée dans le résidu et s'est présentée sous forme de petits grains brunâtres. Cette cétone brute a été purifiée par cristallisation dans l'acide acétique.

La 2 méthyl-1-1' dinaphtylcétone se présente sous forme d'une poudre jaune cristalline de point de fusion $F = 169^{\circ}$.

Ce premier essai ne nous a fourni que 2 grammes de cétone, mais les trois essais suivants nous ont donné un rendement supérieur. Voici un tableau résumant ces quatre expériences :

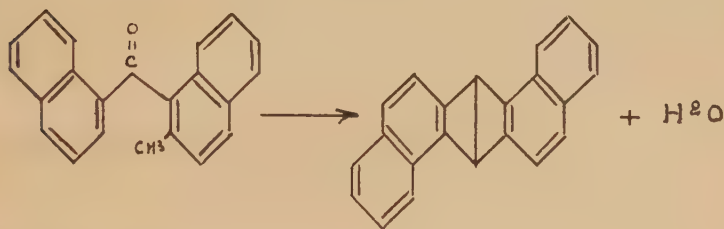
	Ac. napht.	chl. d'Ac.	cétone	rendement par rapport à l'acide naphthoïque
1 ^{er} essai	17 gr.	9 gr.	2 gr.	5,7 %
2 ^e essai	20 gr.	15 gr.	7 gr.	20 %
3 ^e essai	20 gr.	18 gr.	7 gr.	20 %
4 ^e essai	20 gr.	9 gr.	5 gr.	14,5 %

Le premier essai mis à part et considéré comme une expérience de mise au point, on peut remarquer, en considérant les trois autres essais, que le

rendement en cétone est fonction de la quantité d'acide naphthoïque mise en jeu, plutôt que de celle de chlorure de naphthoyl. Ceci s'explique, car le chlorure, vu son aptitude à se décomposer, est obtenu brut, sans purification, et sans doute additionné de produits qui font illusion quant à la quantité obtenue.

Si nous prenons la moyenne des trois derniers essais, nous voyons que le rendement en cétone est de 19 grammes pour 60 grammes d'acide naphthoïque, soit 18,16 %.

X. — Pyrogénéation de la cétone. Obtention du 1-2-5-6 dibenzanthracène



Partie bibliographique.

Nous avons opéré suivant les indications de J.-W. Cook (60).

« La cétone est chauffée dans une petite cornue de pyrex dans un bain métallique à 440°-450° jusqu'à ce qu'il ne s'échappe plus d'eau (environ 3/4 d'heure à 1 h. 1/2). Le résidu est distillé rapidement à feu nu. Le distillat cristallin est purifié par cristallisations. »

Partie expérimentale.

La première expérience a été faite avec 5 grammes de cétone placée dans une petite cornue de pyrex chauffée au bain de plomb. Mais le chauffage a été insuffisant (un quart d'heure environ). Du distillat, on n'a pu récupérer que 2 grammes de cétone.

Dans la deuxième expérience, nous avons chauffé 5 grammes de cétone pendant une heure, au bain de plomb. Un mélange d'une huile jaune clair et de vapeur d'eau a distillé. Puis nous avons chauffé fortement à feu nu. Un produit jaune qui s'est solidifié assez rapidement a distillé. C'était le

1-2-5-6 dibenzanthracène. Il a été purifié par cristallisations et recristallisations dans l'acide acétique.

Une troisième et une quatrième expériences ont été réalisées chacune avec 10 grammes de cétone. Elles se sont effectuées comme la précédente.

Nous avons obtenu, en tout, 4 grammes de carbure purifié, soit un rendement de 20 % par rapport à la cétone, de 3 à 4 % par rapport à l'acide naphthoïque.

PROPRIÉTÉS ET CONSTITUTION DU 1-2-5-6 DIBENZANTHRACÈNE OBTENU

Propriétés du 1-2-5-6 dibenzanthracène.

Le 1-2-5-6 dibenzanthracène obtenu se présente en cristaux jaunes de point de fusion $F = 262^{\circ}$. Il est soluble dans le benzène, le toluène, le xylène, les corps gras, moins soluble dans l'acide acétique. Il cristallise dans ses solutions, qui sont fortement fluorescentes.

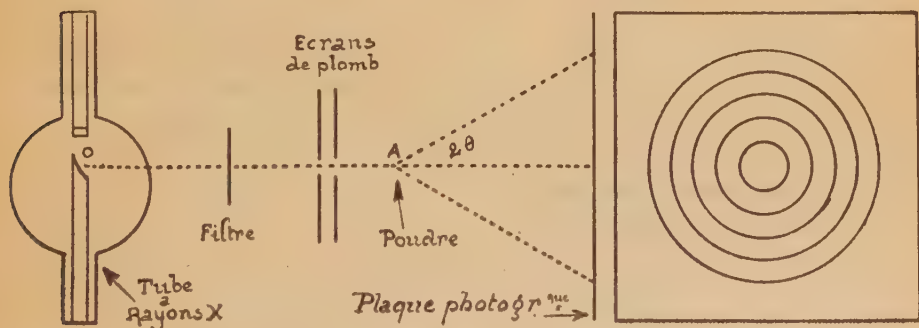
Nous avons formé le picrate du 1-2-5-6 dibenzanthracène. Nous avons chauffé une solution du carbure dans le benzène avec de l'acide picrique. Par refroidissement, le picrate a cristallisé en belles aiguilles oranges de point de fusion $F = 212^{\circ}$ - 214° . Une molécule de dibenzanthracène se combine avec deux molécules d'acide picrique.

Essais de détermination de la constitution moléculaire du carbure par l'emploi des spectres

Spectres de rayons X. — La Faculté des sciences de Besançon possédant une installation moderne de rayons X, nous avons cherché à établir le spectre de rayons X du carbure dans le but de fixer sa structure et de le comparer ultérieurement à d'autres carbures cancérogènes.

M. le professeur Trillat a bien voulu nous autoriser à utiliser son matériel pour cette étude et nous a prodigué ses conseils.

Le spectre a été obtenu d'après la méthode de Debye-Scherrer dont voici le dispositif schématique :



Le produit à étudier est placé dans un tube fin que l'on expose à un faisceau étroit OA de rayons X monochromatiques. Chaque famille de plans réticulaires diffracte la radiation incidente suivant un cône dont la demi-ouverture 2θ est définie par la relation de Bragg :

$$n\lambda = 2d \sin \theta$$

d = distance réticulaire de la famille de plans diffractants.

θ = angle de diffraction.

λ = radiation utilisée. Elle est de $1,54 \text{ \AA}$ car l'appareil comportait une anticathode en cuivre dont nous avons utilisé la raie $K\gamma$.

$n = 1$ car nous ne considérons que les spectres de premier ordre.

Si donc on place une plaque photographique normalement à la direction OA, on obtient une série d'anneaux concentriques qui sont les intersections avec la plaque des cônes précédemment définis.

L'angle θ est défini par la relation

$$\operatorname{tg} 2\theta = R/D.$$

R = rayon de l'anneau.

D = distance de la poudre à la plaque photographique.

Vu :

Nancy, le 7 novembre 1935.

Le Président de thèse,

PASTUREAU.

Vu et approuvé :

Nancy, le 8 novembre 1935.

Le Doyen de la Faculté de pharmacie,

PASTUREAU.

Vu et permis d'imprimer :

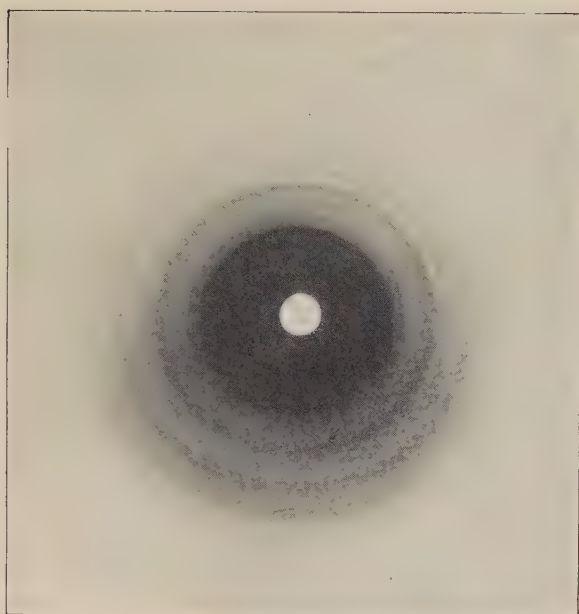
Nancy, le 9 novembre 1935.

Le Recteur de l'Académie,

BRUNTZ,

Président du Conseil de l'Université.

SPECTRE



Les principales distances réticulaires calculées en angströms sont les suivantes :

7,2 Å	intensité forte
5,1	— très forte
3,7	— forte
3,4	— forte
3,0	— faible
2,5	— moyenne
2,1	— faible

Si on admet : que la distance réticulaire de 3,7 correspond à un anneau du second ordre de la distance 7,2 et que la distance de 2,5 correspond à un anneau du second ordre de la distance 5,1 ou à un anneau du troisième ordre de la distance 7,2 ; que, d'autre part, la distance 2,1 correspond à un anneau d'une intensité très faible, il reste les distances réticulaires suivantes :

7,2 Å ;	3,4 Å ;
5,1 Å ;	3,0 Å.

BIBLIOGRAPHIE

1. J. W. COOK, C.-L. HEWETT, I. HIEGER. *Journal of the chemical Society*, 1933, 395.
2. E. L. KENNAWAY. *Journal of Path. Bact.*, 1924, t. 27, p. 233.
3. — *British medical Journal*, 1925, II-I.
4. I. HIEGER. *Biochemical Journal*, 1930, t. 24, p. 505.
5. J. W. COOK, C. L. HEWETT, I. HIEGER. *Journal of the chemical Society*, 1933, 395.
6. LÉON VELLUZ. *Paris Médical*, 17 mars 1934.
7. J. W. COOK. *Journal of the chemical Society*, 1931, t. 492, p. 493.
8. — *Journal of the chemical Society*, 1931, 493.
9. — *Journal of the chemical Society*, 1931, 487.
10. CLAR. *Berichte*, 1929, t. 62, p. 350.
11. FIESER et DIETZ. *Berichte*, 1929, t. 62, p. 1827.
12. I. HIEGER. *Biochemical Journal*, 1930, t. 24, p. 505.
13. E. L. KENNAWAY. *British medical Journal*, 1930, I-1044.
14. J. W. COOK. *Journal of the chemical Society*, 1931, 488.
15. WEITZENBOCK et KLINGER. *Monatshefte für Chemie*, 1918, t. 39, p. 315.
16. J. W. COOK. *Journal of the chemical Society*, 1931, 500.
17. COOK, HIEGER, KENNAWAY, MAYNEORD. *Proceedings of the Royal Society of London*, 1932, t. B. III, p. 455.
18. J. W. COOK. *Journal of the chemical Society*, 1931, 3273.
19. J. A. MURRAY. *Proceedings of the Royal Society of London*, 1933, t. B. 113, p. 268.
20. H. BURROWS. *Proceedings of the Royal Society of London*, 1932, t. B. 111, p. 238.
21. COOK, HIEGER, KENNAWAY et MAYNEORD. *Proceedings of the Royal Society of London*, 1932, t. B. 111, p. 455.
22. J. A. MURRAY. *Proceedings of the Royal Society of London*, 1933, t. B. 113, p. 268.
23. MAISIN et LIÉGEOIS. *Compte rendu de la Société de biologie*, 1933, t. 114, p. 536.
24. BURROWS, HIEGER et KENNAWAY. *American Journal of cancer*, 1932, t. 16, p. 57.
25. P. R. PEACOCK. *Proceedings of the Royal Society of London*, 1933, t. B. 113, p. 268.
26. J. W. COOK. *Journal of the chemical Society*, 1931, 504.
27. — *Proceedings of the Royal Society of London*, 1932, t. B. 111, p. 488.
28. I. HIEGER. *Journal of the chemical Society*, 1933, 395.
29. J. W. COOK. *Journal of the chemical Society*, 1931, 501-504.
30. — *Journal of the chemical Society*, 1931, 3276.

IV. — Préparation du naphto-nitrile α .	52
V. — Transformation du naphto-nitrile en acide naphtoïque α .	53
VI. — Essais de préparation de l'acide naphtoïque par oxydation du méthyl-naphtalène	55
VII. — Préparation du chlorure de l'acide naphtoïque.	56
VIII. — Essais de préparation du méthylnaphtalène β .	58
A. <i>Essais de méthylation directe :</i>	
1) Par la méthode du chlorure d'aluminium.	58
2) Par le chlorure de méthylène.	58
B. <i>Essais de méthylation par l'intermédiaire du chloronaphtalène :</i>	
1) Préparation du chloronaphtalène.	59
2) Condensation du chloronaphtalène	62
IX. — Obtention de la 2 méthyl 1-1' dinaphtylcétone.	63
X. — Obtention du 1-2-5-6 dibenzanthracène.	65
PROPRIÉTÉS ET CONSTITUTION DU 1-2-5-6 DIBENZANTHRACÈNE.	67
I. — Propriétés du 1-2-5-6 dibenzanthracène.	67
II. — Etude des spectres.	69

